

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS.

Année 1930-31.

N° 20.

CONTRIBUTION

A L'ÉTUDE DU

SALICYLATE DE MERCURE

THÈSE

Pour l'obtention

du Diplôme de Docteur de l'Université de Paris (Pharmacie)

Présentée et soutenue le 1931

PAR

M. Bernard RAPILLY

JURY { MM. BOUGAULT, *Président.*
LEBEAU, *Professeur.*
BEDEL, *Agrégé.*

PARIS

GAUTHIER-VILLARS ET C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DU BUREAU DES LONGITUDES, DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE

Quai des Grands-Augustins, 55

1931

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS.

Année 1930-31.

N° 20.

CONTRIBUTION

A L'ÉTUDE DU

SALICYLATE DE MERCURE

THÈSE

Pour l'obtention

du Diplôme de Docteur de l'Université de Paris (Pharmacie)

Présentée et soutenue le 1931

PAR

M. Bernard RAPILLY

JURY { MM. BOUGAULT, *Président.*
LEBEAU, *Professeur.*
BEDEL, *Agrégé.*

PARIS

GAUTHIER-VILLARS ET C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DU BUREAU DES LONGITUDES, DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE

Quai des Grands-Augustins, 55

1931

PERSONNEL DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE

ADMINISTRATION.

MM. RADAIS, Doyen, O.   I.
 PERROT, Assesseur, O.   I.
 G. DURSANT, Secrétaire,   I.

PROFESSEURS.

MM. RADAIS, O.   I.	Cryptogamie et Microbiologie.
BEHAL, Membre de l'Institut, G. O.   I.	Chimie organique.
PERROT, O.   I.	Histoire naturelle des médicaments.
COUTIÈRE, O.   I.	Zoologie.
LEBEAU, O.   I.	Pharmacie chimique.
GUERBET,   I.	Toxicologie.
BOUGAULT,   I.	Chimie analytique.
GORIS,   I.	Pharmacie galénique.
GUÉRIN,   I.	Botanique générale.
TASSILLY,   I.	Physique.
H. DAMIENS,   I.	Chimie minérale.
HERISSEY, O.   I.	Chimie biologique.
SOMMELET,   I.	Hydrologie et Hygiène.

PROFESSEURS SANS CHAIRE.

LUTZ,   I.		LAUNOY, O.   I.
--	--	---

Professeurs honoraires :

M. A. VILLIERS,   I., GRIMBERT,   I. et DELÉPINE, O.   I.

CHARGÉS DE COURS.

MARC HONNORAT,   I.	Législation et Déontologie pharmaceutiques.
LUTZ,   I.	Cryptogamie.
LAUNOY, O.   I.	Pharmacodynamie.
FABRE,  I.	Minéralogie.

AGRÉGÉS EN EXERCICE.

MM. DELABY,   I.	MM. MASCRÉ,  I.	MM. BEDEL,  I.
PICON,  I.	FLEURY,  I.	RÉGNIER,   I.
FABRE,  I.	BACH,  I.	

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES.

MM. BEDEL,  I., <i>agrégé</i> , chargé des T. P. de 1 ^{re} année.	Chimie générale.
FABRE,  I. et RÉGNIER,  I. : <i>agrégés</i> , chargés des travaux de.	Chimie analytique.
SOUÈGES,  I.	Micrographie.
LEROUX,  I.	Physique.
DEVAL,  I.	Microbiologie.
DELABY,   I., PICON,  I. et FLEURY,  I., <i>agrégés</i> , chargés des.	Travaux généraux de 4 ^e année

Bibliothécaire en chef : M. BEAULIEUX,  I.



A MONSIEUR LE PROFESSEUR BOUGAULT

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Respectueux hommage.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEBEAU

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BEDEL

A MONSIEUR P. BRENANS

DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

ASSISTANT A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS

PHARMACIEN DES DISPENSAIRES DE L'ASSISTANCE PUBLIQUE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Hommage de profonde reconnaissance
et de respectueux attachement.

CONTRIBUTION

A L'ÉTUDE DU

SALICYLATE DE MERCURE

INTRODUCTION

MM. Brenans et Prost ⁽¹⁾ ont préparé l'acide iodo-3- et l'acide iodo-5-salicylique en décomposant les diazo des acides amino-3 et amino-5-salicyliques par l'acide iodhydrique.

L'isomère 1.2.3 fond à 199°, l'isomère 1.2.5 à 198°; les autres propriétés de ces acides iodosalicyliques sont très voisines.

MM. Brenans et Prost ont préparé quelques-uns de leurs dérivés permettant de les caractériser : l'iodo-3-salicylate d'éthyle qui est liquide; l'iodo-5-salicylate d'éthyle, fusible à 70-71°; l'éther acétique $C^6H^3(I)_5(O\ CO\ CH^3)_2(CO\ OH)_1$ qui fond à 166°.

L'acide amino-3-salicylique a été obtenu par réduction de l'acide nitro-3-salicylique qui se forme à côté de l'isomère nitro-5-salicylique, produit en plus grande quantité quand on introduit avec les précautions indiquées ⁽²⁾ l'acide salicylique dans un mélange d'acide azotique et d'acide acétique. La séparation des deux acides nitrosalicyliques est d'ailleurs fort longue.

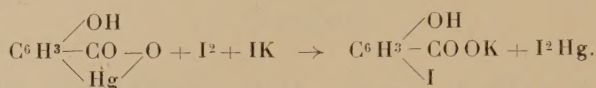
Dimroth ⁽³⁾ a indiqué comme mode de préparation de l'acide

(1) BRENANS et PROST, *C. R. Acad. Sc.*, t. 176, 1923, p. 1626.

(2) PROST, *Thèse*, 1924, p. 31.

(3) DIMROTH, *D. ch. G.*, (3), t. 35, 1902, p. 2870.

iodo-3-salicylique l'action de l'iode ioduré sur le salicylate de mercure, anhydride de l'acide oxymercurosallylique, composé dans lequel l'atome de mercure, dissimulé aux réactifs, est relié au carbone du noyau benzénique. Dans cette réaction l'atome d'iode, d'après ce savant, se substitue à l'atome de mercure du salicylate de mercure dont il établit ainsi, la constitution



Dimroth identifie cet acide salicylique iodé à l'isomère 1.2.3 car, chauffé jusqu'à fusion avec un alcali, il se transforme en acide pyrocatéchine carbonique.

Aussi, sur les conseils de M. Brenans, nous avons étudié si la réaction de Dimroth pouvait être un mode de préparation facile de l'acide iodo-3-salicylique.

Pour cela, nous avons dû connaître les recherches faites par de nombreux savants sur le salicylate de mercure et nous avons constaté que les auteurs sont souvent en contradiction au sujet des propriétés et de la constitution de ce complexe mercuriel.

Dans ce mémoire, nous rappelons les travaux des savants qui ont étudié le salicylate de mercure. Nous avons préparé ce composé par quelques-unes des méthodes indiquées par ces auteurs. Nous avons dosé le mercure dans ce produit, non seulement par des procédés déjà connus, mais aussi par des méthodes nouvelles; nous avons répété sur le salicylate de mercure la réaction de Dimroth, puis étudié de nouveau l'action du cyanure de potassium sur le salicylate de mercure de deux origines différentes, enfin l'action de l'iode ioduré sur les cyanomercurosallylates de potassium ainsi obtenus.

Nous exposerons les résultats obtenus dans l'ordre suivant.



PLAN

PREMIÈRE PARTIE.

HISTORIQUE.

	Pages.
I. Note concernant les salicylates de mercure de MM. <i>Grandval</i> et <i>Lajoux</i> ; année 1880.....	3
II. Recherches de <i>Buroni</i> relatives à la préparation, aux propriétés et à la constitution du salicylate basique des auteurs précédents; année 1902.....	3
III. Recherches de <i>Dimroth</i> sur le même sujet; année 1902.....	6
IV. Nouvelles recherches de <i>Lajoux</i> concernant la constitution du salicylate de mercure et le dosage du mercure de ce composé; années 1915 et 1917.....	8
V. Note de <i>Gadamer</i> relative à la constitution du salicylate de mercure; année 1918.....	12
VI. Recherches de <i>Bædecker</i> et <i>Wunstorf</i> en vue d'établir la constitution du salicylate de mercure; année 1925.....	12
VII. Note de MM. <i>Rupp</i> et <i>Gersch</i> concernant le même sujet; année 1926.	14
VIII. Note des <i>mêmes auteurs</i> relative aux procédés de préparation déjà connus du salicylate et à un nouveau mode de préparation; année 1927.....	17
IX. Note de <i>Rupp</i> relative à la préparation et à la constitution du salicylate de mercure; année 1928.....	23

DEUXIÈME PARTIE.

CHAPITRE I.

MÉTHODES DE DOSAGE DU MERCURE DU SALICYLATE.

I. Méthode de dosage de la Pharmacopée allemande (année 1910, édition 5, p. 274).....	27
II. Dosage volumétrique par l'iode en milieu alcalin.....	28
III. Dosage pondéral par formation du « rouge de Lautemann » par l'iode en milieu alcalin.....	28

	Pages.
IV. Méthode de la Pharmacopée allemande (année 1926, édition 6, p. 350).....	29
V. Méthode de dosage du mercure dans les composés organiques de M. François	30
VI. Méthode de dosage du mercure par la chaux sodée.....	30

CHAPITRE II.

PRÉPARATION DU SALICYLATE DE MERCURE.

I. A partir du salicylate de soude et de l'acétate mercurique, procédé de <i>Buroni</i> . Résultats du dosage du mercure. Propriétés..	31
II. A partir de l'acide salicylique et du sulfate mercurique, ou de l'acide salicylique, de l'acide sulfurique et de l'oxyde jaune de mercure. Procédé de <i>Rupp</i> et <i>Gersch</i> . Dosages du mercure..	33
III. A partir du salicylate de soude et du sulfate mercurique. Procédé de <i>Rupp</i>	35

CHAPITRE III.

I. Action de l'iode ioduré sur le salicylate de mercure préparé par le procédé de <i>Buroni</i>	36
II. Action du cyanure de potassium sur le salicylate de mercure obtenu par le procédé de <i>Buroni</i>	38
III. Action du cyanure de potassium sur le salicylate de mercure obtenu par le procédé <i>Rupp</i> et <i>Gersch</i>	41
IV. Dosage du mercure du salicylate par l'action du cyanure de potassium et du nitrate d'argent.....	44
<i>Conclusions</i>	49

— — — — —

Ce travail a été effectué au Dispensaire de l'Assistance publique du XIV^e arrondissement de Paris, dans le laboratoire de M. P. Brenans, Docteur ès sciences physiques, Assistant à la Faculté de Pharmacie, Pharmacien des dispensaires de l'Assistance publique.

Nous prions le Maître érudit et dévoué que fut M. P. Brenans de bien vouloir agréer ici l'hommage de notre profond respect et l'assurance de notre vive gratitude pour les précieux conseils qu'il nous a sans cesse prodigués.

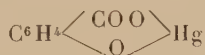
Nous adressons à M. le Professeur Bougault, qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette Thèse, nos remerciements les plus sincères.

— — — — —

PREMIÈRE PARTIE.

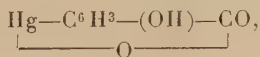
HISTORIQUE.

I. Grandval et Lajoux ⁽¹⁾ ont décrit un salicylate mercurique $[\text{C}^6\text{H}^4(\text{OH})(\text{CO O})]^2 \text{Hg}$, possédant les réactions des sels mercuriques, puis un composé obtenu en chauffant des proportions équimoléculaires d'oxyde jaune de mercure et d'acide salicylique. Ce corps ne donnant pas les réactions du mercure, ces auteurs l'ont considéré comme un sel basique de formule



dans lequel le mercure se substitue à la fois à l'hydrogène du carboxyle et à l'hydrogène de l'oxhydrile phénolique. Ils font observer que ce salicylate basique est plus stable que le sel neutre, ce qui constitue une anomalie.

II. Buroni ⁽²⁾ indique qu'un composé ayant cette constitution devait fournir, mieux qu'un sel mercurique neutre, les réactions du mercure, du fait de la facile dissociation des composés renfermant un métal à la place de l'hydrogène de l'oxhydrile phénolique. Cet auteur attribue au sel la formule

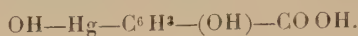


dans laquelle le mercure se trouve relié au carbone; il le consi-

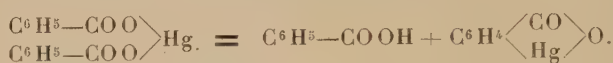
⁽¹⁾ GRANDVAL et LAJOUX, *C. R. Acad. Sc.*, t. 117, 1880, p. 44.

⁽²⁾ BURONI, *Gazz. chim. ital.*, (2), t. 32, 1902, p. 305.

dère comme l'anhydride d'un acide oxymercurosalicylique



Le même auteur compare ce sel au composé obtenu en même temps par Pesci ⁽¹⁾ et Dimroth ⁽²⁾, en chauffant pendant longtemps vers 140°-170° le benzoate de mercure. Ce sel se dédouble en acide benzoïque et un composé de formule $\text{C}^6\text{H}^4\left\langle\begin{smallmatrix}\text{CO} \\ \text{Hg}\end{smallmatrix}\right\rangle\text{O}$, dans lequel le mercure s'est substitué à un atome d'hydrogène du noyau et à l'atome d'hydrogène du carboxyle, et appelé par Pesci anhydride *o*-oxymercurobenzoïque



Buroni prépare l'anhydride oxymercurosalicylique en maintenant à l'ébullition de l'eau renfermant des quantités équimoléculaires d'oxyde jaune de mercure et d'acide salicylique jusqu'à formation d'un produit blanc, pulvérulent, complètement soluble dans la potasse ou la soude étendue. D'après cet auteur, il est préférable d'ajouter, à une suspension de 28^g, 5 d'acide salicylique dans 750^{cm}³ d'eau, 64^g d'acétate mercurique; on chauffe le mélange au B.-M., tout en agitant fréquemment, jusqu'à ce qu'une faible quantité du produit pulvérulent formé se dissolve totalement dans la soude sans fournir d'oxyde jaune de mercure. Après refroidissement, le composé est recueilli sur un filtre, lavé avec de l'eau, dissous dans le moins possible de soude étendue; on le précipite de sa solution étendue à l'aide d'un courant de gaz carbonique, sous forme d'une poudre blanche.

Le produit ainsi obtenu n'est pas pur. Pour le purifier Buroni décompose l'oxymercurosalicylate d'ammonium avec l'acide acétique dilué. L'auteur observe que, comme l'ont indiqué Grandval et Lajoux, ce corps est insoluble dans l'eau, l'alcool, l'éther, le chloroforme. Chauffé il se décompose sans fondre. Il obtient l'oxymercurosalicylate d'ammonium



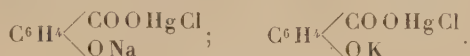
(1) PESCI, *Rend. Acc. Lincei*, t. 9, 1900.

(2) DIMROTH, *D. ch. G.*, (3), t. 35, 1902, p. 2870.

en traitant l'anhydride avec le carbonate d'ammonium; le produit obtenu, cristallisé en aiguilles groupées, est lavé avec une solution diluée de carbonate d'ammonium, puis séché sur papier. Ce sel se dissout dans l'eau bouillante et la solution possède une réaction alcaline.

Buroni (*loc. cit.*) a décrit l'acide chloromercurosalicyclique et ses sels. Il a obtenu cet acide en décomposant son sel de sodium, en suspension dans l'eau, au moyen de l'acide acétique. Il est formé d'aiguilles groupées, solubles dans l'alcool bouillant.

D'après Fischer ⁽¹⁾ les chloromercurosalicylates de sodium et de potassium préparés par lui ont les constitutions :



Buroni (*loc. cit.*) prépare le chloromercurosalicylate de lithium $\text{Cl Hg-C}^6\text{H}^3\text{OH}-\text{CO O Li}$ en traitant l'anhydride oxymercurosalicyclique par une solution chaude de chlorure de lithium. La liqueur filtrée laisse déposer le sel en aiguilles minces.

Il a préparé de même avec une solution de chlorure de calcium le chloromercurosalicylate de calcium qui se présente en aiguilles. L'acide bromomercurosalicyclique a été préparé par Buroni en ajoutant de l'acide acétique à une solution filtrée d'acide oxymercurosalicyclique dans du bromure de potassium. La masse gélatineuse obtenue cristallise en aiguilles réunies, insolubles dans l'eau, solubles dans l'alcool chaud. Il a préparé les sels alcalins de cet acide. Buroni a obtenu l'acide iodomercurosalicyclique



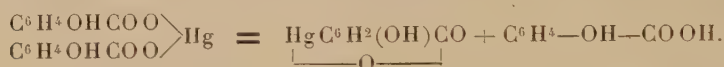
en décomposant par l'acide acétique une solution de son sel alcalin préparé d'après les indications de Fischer. Il se sépare en masse gélatineuse cristallisant en mamelons microscopiques.

Buroni ⁽²⁾ constate que le salicylate de mercure, préparé suivant les indications de Goepel en ajoutant une solution d'acétate de mercure à une solution de salicylate de sodium, ne possède pas la composition $[\text{C}^6\text{H}^4(\text{OH})(\text{CO O})]^2\text{Hg}$, mais contient un excès de mercure par suite de la présence d'un peu de salicylate basique.

⁽¹⁾ FISCHER, *Die neueren Arzneimittel*, 1893, p. 47.

⁽²⁾ BURONI, *Gazz. chim. ital.*, (2), t. 32, 1902, p. 311.

Pour obtenir ce sel à l'état pur il dissout 16^g de salicylate de sodium (une molécule-gramme) dans 50^{cm³} d'eau, acidule nettement la solution avec de l'acide acétique, puis introduit rapidement et en agitant une solution de 16^g d'acétate mercurique (une molécule-gramme) dans 50^{cm³} d'eau. Le salicylate mercurique précipite sous forme d'un produit blanc que l'on recueille, lave plusieurs fois à l'eau, et sèche à la température du laboratoire. Il est insoluble dans les solvants usuels. Le salicylate de mercure se transforme avec une grande facilité en anhydride oxymercurosalicyle et acide salicylique :

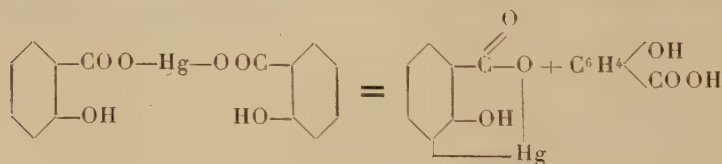


Cette transformation a lieu avec le temps, spontanément à la température ordinaire, surtout si le produit n'est pas parfaitement sec. Si l'on maintient 15 minutes le salicylate de mercure en suspension dans l'eau bouillante la transformation est complète. Si l'on chauffe le produit sec 2 heures à 50°-60°, la transformation est peu sensible ; elle n'est manifeste que si on le chauffe 30 minutes à 100°.

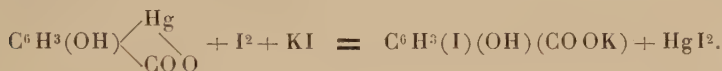
Cette décomposition se reconnaît en traitant le produit par la soude diluée, filtrant la solution pour séparer l'oxyde jaune de mercure formé, et en faisant passer dans la liqueur du gaz carbonique qui provoque la précipitation de l'anhydride oxymercurosalicyle sous forme d'une poudre blanche.

Buroni utilise pour la détermination du mercure dans les divers composés qu'il a préparés l'action de l'hydrogène sulfuré.

III. Dimroth (*loc. cit.*) indique que le salicylate de mercure chauffé longtemps à 100°, et plus vite à 120°, se transforme en acide salicylique et en acide mercurosalicyle lequel est soluble dans les alcalis et décomposé à chaud seulement par l'acide sulfhydrique et les sulfures alcalins. Il représente la réaction ainsi :



L'auteur obtient la même combinaison en chauffant longtemps au B.-M. un mélange en proportions équimoléculaires d'oxyde jaune de mercure et d'acide salicylique avec de l'eau. Le produit blanc obtenu est dissous dans une solution de carbonate de sodium d'où on le précipite par l'anhydride carbonique à l'état d'acide salicylique *o*-oxymercurique $C^6H^3(HgOH)(OH)(COOH)$. Ce corps se dissout dans une solution de chlorure de sodium et donne un sel $C^6H^3(HgCl)(OH)(COOH)$. Il constate que si ce composé était un sel basique il devrait, comme le sel neutre, être décomposé par les alcalis en oxyde de mercure et acide salicylique. Pour cet auteur, l'atome de mercure dans ce produit est lié au carbone et se trouve en position ortho par rapport au groupement oxhydrile phénolique. Cette constatation découle du fait que l'acide mercurosallylique, traité par une molécule d'iode ioduré, fournit le sel de potassium de l'acide *o*-iodosallylique



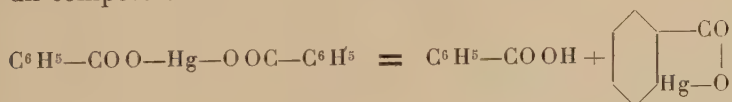
Ce sel, décomposé par l'acide acétique, engendre, d'après Dimroth, l'acide *o*-iodosallylique



identifié du fait que, chauffé avec un alcali, il donne l'acide pyrocatechine carbonique

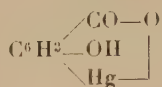


Le salicylate de mercure se comporte comme le benzoate de mercure. Ce corps chauffé se décompose en acide benzoïque et en un composé où le mercure est lié au carbone



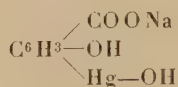
Ce dernier corps, traité par une solution de brome dans le bromure de potassium, est transformé en acide *o*-bromobenzoïque.

IV. Lajoux ⁽¹⁾ fait observer que la constitution

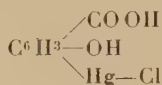


attribuée par Buroni au salicylate de mercure qu'il a préparé en collaboration avec Grandval expliquait les propriétés que ces auteurs lui avaient attribuées :

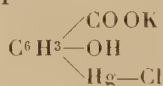
En se dissolvant dans la soude il forme l'oxymercurosalicyle de sodium



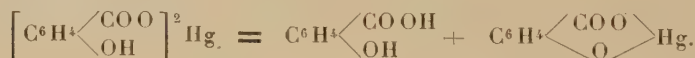
Traité par l'acide chlorhydrique froid et étendu, il se transforme en un composé soluble : l'acide chloromercurosaliclyque



En se dissolvant dans les solutions d'halogénures alcalins, il donne des composés du type



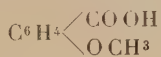
Grandval et Lajoux (*loc. cit.*) ont montré avant Buroni que le salicylate mercurique neutre, chauffé avec de l'eau, se dédouble rapidement en acide salicylique et sel basique. Cette réaction a lieu aussi, mais lentement, à froid :



La constitution attribuée par Buroni à ce sel ayant l'avantage d'expliquer les propriétés que Grandval et Lajoux lui ont reconnues, Lajoux a tenté de vérifier cette dernière constitution, en prouvant que la fonction phénol n'intervient pas dans sa forma-

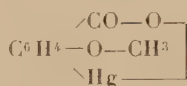
(¹) LAJOUX, *Journ. Pharm. Chim.*, (7), t. XI, 1915, p. 279.

tion, et par suite que l'atome de mercure est fixé sur le noyau. Il a cherché aussi la position du mercure dans ce composé. Dans ce but, il a soumis l'acide *o*-méthoxybenzoïque



aux réactions qui donnent naissance au salicylate de mercure décrit précédemment.

L'auteur, en utilisant l'acide méthylsalicylique et l'acétate de mercure dans le rapport de leurs poids moléculaires, a obtenu à chaud au B.-M., en présence d'eau, une substance contenant, à l'état dissimulé, la totalité du mercure de l'acétate uni à la totalité de l'acide méthylsalicylique, et formé, par suite, par la combinaison d'un atome de mercure avec une molécule d'acide. Le mercure n'ayant pu se fixer sur la fonction phénol ainsi bloquée, la formule du composé obtenu est



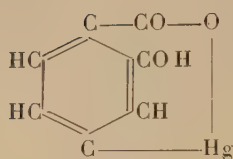
Ce corps est insoluble dans la soude, dans le sulfure d'ammonium, dans le cyanure de potassium.

Avec l'acide anisique $\text{C}^6\text{H}^4 (\text{O CH}^3)_4 (\text{CO OH})_1$ l'auteur a obtenu l'anisate mercurique, qui se décompose par ébullition avec l'eau en sels de plus en plus basiques, mais il n'a pas obtenu de composé organomercurique analogue au salicylate ou au méthylsalicylate mercurique basique dans lesquels l'atome de mercure est entré en position 4. Toutefois l'anisate mercurique chauffé à 140°-150° se transforme facilement en composé mercurio-anisique où l'atome de mercure dissimulé peut être fixé en position 3 par rapport au carboxyle.

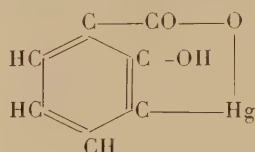
Lajoux ⁽¹⁾, dans une note intitulée « Dosage du mercure dans le salicylate mercurique basique et ses isomères », rappelle que ce corps découvert par Lajoux et Grandval a pour formule de cons-

(1) LAJOUX, *Journ. Pharm. Chim.*, (7), t. XV, 1917, p. 241.

titution :



D'après lui, cela découle du fait que l'acide *o*-methoxysalicylique fournit, à 100°, un sel mercurique basique alors que l'isomère *p*-méthoxysalicylique ne fournit pas à 100° de sel basique. On a vu que Dimroth lui attribue la constitution



Lajoux indique que le salicylate basique, délayé dans l'eau froide et soumis à l'action prolongée d'un courant d'hydrogène sulfuré, s'altère très lentement, devient jaune citron, puis ternit et noircit. Le composé jaune est une combinaison de sulfure et de salicylate mercurique avec mise en liberté d'acide salicylique.

L'hydrogène sulfuré agissant même à chaud sur des solutions de salicylate de mercure dans le chlorure de sodium ou l'iodure de potassium ne transforme pas tout le mercure en sulfure. L'acide chlorhydrique étendu et froid dissout le salicylate de mercure sans l'altérer; cet acide concentré le décompose lentement à froid, plus rapidement à chaud.

La quatrième édition de la Pharmacopée allemande donne l'essai suivant : 0g, 31 de salicylate mercurique basique est dissous dans une solution de chlorure de sodium au dixième, puis la solution étendue à 400^{cm³} et acidulée par l'acide chlorhydrique est traitée par un courant d'hydrogène sulfuré : le poids de sulfure de mercure formé permet de calculer celui du mercure. Cet essai est défectueux, le chlorure de sodium et l'acide chlorhydrique étendu ne faisant pas cesser la dissimulation du mercure.

Rupp ⁽¹⁾ a montré que l'acide chlorhydrique produit dans la

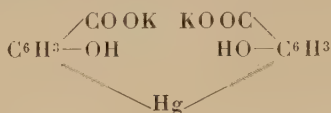
(1) Journ. Pharm. Chim., (6), t. XIV, 1901, p. 76.

solution du salicylate dans le chlorure de sodium un précipité blanc de formule $C^7H^5O^3 Hg Cl$ que l'hydrogène sulfuré transforme à froid en un composé jaune de formule probable $C^7H^5O^3 Hg SH$ sans qu'il y ait formation de sulfure de mercure. Pourtant si l'on fait passer un courant prolongé d'hydrogène sulfuré dans la solution chaude, il se forme du sulfure de mercure. Aussi Lajoux adopte un procédé pondéral, qu'il dit exact et rapide, reposant sur la grande affinité du cyanogène pour le mercure. Il additionne 0^g, 25, du produit de 1^g à 1^g, 50 de cyanure de potassium et de 25^{cm³} d'eau; on porte la solution obtenue à l'ébullition pendant quelques minutes et on la sature par l'acide chlorhydrique. Dans la liqueur additionnée de 150^{cm³} d'eau chaude et maintenue vers l'ébullition on fait passer un courant d'hydrogène sulfuré. Au bout de quelques minutes la précipitation du sulfure de mercure est terminée. Le précipité recueilli est lavé à l'eau bouillante, séché et finalement pesé.

Lajoux applique ensuite au salicylate basique de mercure la méthode de dosage volumétrique du mercure de Denigès après destruction préalable de la molécule organique. Cette destruction est effectuée en chauffant dans une capsule, quelques minutes au B.-M., 1^g de salicylate additionné de 10^{cm³} d'acide sulfurique concentré. Le sel, qui finalement devient violet foncé, est additionné de 40^{cm³} d'eau; on complète ensuite la solution brun clair à 100^{cm³} avec les eaux de lavage. Pour le dosage on introduit dans un vase 10^{cm³} d'ammoniaque, 10^{cm³} de solution de cyanure de potassium équivalent à la solution N/10 d'azotate d'argent, un cristal d'iodure, 20^{cm³} de la solution du sel mercurique, 60^{cm³} d'eau. On verse dans cette liqueur la solution d'azotate d'argent N/10 jusqu'à opalescence persistante; le volume employé permet de calculer, correction faite, la quantité du mercure contenu dans le produit analysé.

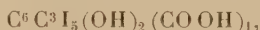
Lajoux détruit aussi la matière organique par l'eau régale et le chlorate de potassium : il fait bouillir doucement un mélange de 1^g de salicylate, 4^{cm³} d'acide chlorhydrique concentré et 2^{cm³} d'acide azotique en ajoutant de temps en temps un cristal de chlorate de potassium. On réitère l'action des réactifs si la dissolution et la décoloration n'est pas complète. On étend la liqueur à 100^{cm³} et l'on termine le dosage comme précédemment.

Lajoux a constaté que dans l'action à froid d'une faible quantité de cyanure de potassium (solution N/5) on ne détache du noyau du salicylate mercurique basique que la moitié du mercure. Il opère le dosage dans les conditions suivantes : on dissout 0^g, 20 de salicylate additionné de 30^{cm³} d'eau dans 10^{cm³} de la solution de cyanure; on ajoute 10^{cm³} d'ammoniaque, un cristal d'iodeure, 50^{cm³} d'eau, puis la solution N/10 d'azotate d'argent dont le volume employé permet de déterminer le poids de mercure dans 100^g du produit, les corrections ayant été faites. Lajoux suppose que le reste du mercure réunit les deux molécules d'acide salicylique



Cet auteur a trouvé que le salicylate mercurique basique commercial renferme rarement plus de 57 pour 100 de mercure, alors que la théorie indique 59, 52 pour 100.

V. Gadamer ⁽¹⁾ reprit l'étude de la constitution du salicylate de mercure, qui d'après Dimroth (*loc. cit.*) est l'anhydride de l'*o*-oxysalicylate de mercure, constitution adoptée par les pharmacopées. Cet auteur obtint avec des salicylates de mercure d'origines différentes des acides iodosalicyliques de points de fusion qui variaient. Il put obtenir, après de nombreuses cristallisations de ces composés monoiodés, un acide salicylique iodé



qui par fusion alcaline se transformait en acide hydroquinone carbonique. Une transposition moléculaire dans la fusion alcaline étant possible, et aussi parce que Gadamer obtenait un mélange d'acides iodosalicyliques, la constitution attribuée par Dimroth au salicylate mercurique n'était pas certaine.

VI. Aussi Bœdecker et Wunstorff ⁽²⁾ étudièrent de nouveau

⁽¹⁾ GADAMER, *Arch. d. Pharm.*, t. 256, 1918, p. 275.

⁽²⁾ BÖEDECKER et WUNSTORFF, *Arch. d. Pharm.*, t. 263, 1925, p. 430.

la constitution de ce produit. En faisant agir le cyanure de potassium en solution aqueuse concentrée sur le salicylate de mercure commercial, ils obtiennent deux combinaisons isomères qu'ils ont pu séparer par cristallisations fractionnées dans l'eau. Le composé le moins soluble est dissous dans l'eau et la liqueur additionnée de solution d'iode iodurée. L'acide iodosalicylique ainsi formé est précipité par addition d'une solution de gaz sulfureux; il fond à 197°,5-198°. Le composé le plus soluble soumis au même traitement fournit un isomère iodé qui fond à 196°. Le point de fusion de ces acides salicyliques iodés n'a pas varié après leur cristallisation dans le benzène ou l'acide acétique. Le mélange à parties égales de ces deux produits, fond à 170°.

La fusion alcaline de l'acide iodosalicylique issu du sel le moins soluble donne un acide dioxybenzoïque qui, mélangé avec de la pierre ponce et distillé, fournit une masse sirupeuse se solidifiant rapidement. Cristallisé dans le benzène, ce produit constitue de beaux cristaux, fondant à 108°. Le point de fusion de la résorcine est 109°, celui de la pyrocatechine 106°. Le produit obtenu par les auteurs fut mélangé avec de la résorcine : point de fusion 108-109°, puis avec de la pyrocatechine : point de fusion 80-83°.

Bædecker et Wunsdorf concluent que l'acide iodosalicylique engendrant ainsi de la résorcine presque pure est l'isomère



Pour vérifier ce fait les auteurs ont préparé un acide salicylique iodé de constitution connue. Au lieu de fixer l'iode directement sur l'acide salicylique, réaction qui fournit des isomères de propriétés physiques très voisines, et par suite presque impossibles à séparer, ces savants ont préparé les acides nitrosalicyliques

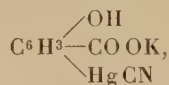


Ceux-ci réduits fournissent les acides aminosalicyliques qui ont été diazotés; puis les diazo ont été décomposés par l'acide iodhydrique et transformés en acides iodosalicyliques correspondants. Dans ces réactions il ne peut pas se produire de migration moléculaire. Ils ont obtenu un acide *o*-iodosalicylique de point de fusion 198°, et l'acide *p*-iodosalicylique de point de fusion voisin

de 196°. Le mélange de l'acide *o*-iodosalicylique avec l'acide iodé issu du composé le moins soluble fond à 197° alors que le mélange avec l'acide *p*-iodosalicylique fond à 173°. Un mélange de l'acide iodé provenant du composé le plus soluble (p. f. 196°) et de l'acide *p*-iodosalicylique fond à 196°, le mélange avec l'acide *o*-iodosalicylique à 170°. Les auteurs concluent que le sel le moins soluble est le sel de potassium de l'acide *o*-cyanomercurosalylique et que le sel le plus soluble est le *p*-cyanomercurosalylate de potassium.

La constitution des produits d'addition du cyanure de potassium à l'acide oxymercurosalylique étant ainsi établie, et comme la transposition moléculaire du mercure par addition du cyanure alcalin paraît impossible, les résultats des auteurs ne laissent pas de doute sur la constitution du salicylate de mercure : ce produit est un mélange d'acides *o* et *p*-oxymercurosalyliques. La méthode de préparation utilisée par Dimroth, qui opère à température moins élevée, conduit à un composé para presque pur. De ce que cet auteur a considéré son produit comme l'isomère ortho, on doit conclure qu'une migration moléculaire a eu lieu pendant la fusion alcaline de l'acide *p*-iodosalicylique.

VII. Rupp et Gersch ⁽¹⁾ constatent d'abord que, d'après les publications pharmaceutiques, le produit de la réaction du salicylate de mercure sur le cyanure de potassium est séparable en deux isomères de solubilité différente. Ces deux isomères, en proportion sensiblement égales, renferment la même teneur en mercure et ont la formule



dans laquelle il est possible de fixer la position de l'atome de mercure. Ces auteurs contestent les affirmations de Bœdecker et Wunstorf d'après lesquels il n'y a rien d'admis sur la constitution de ces deux combinaisons.

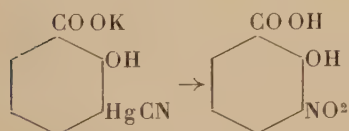
D'après les recherches de Dimroth (*loc. cit.*) et Gadamer (*loc. cit.*)

(1) RUPP et GERSCH, *Arch. d. Pharm.*, t. 264, 1926, p. 88.

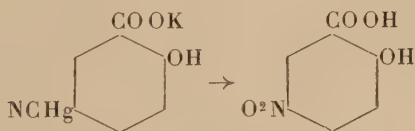
sur le salicylate de mercure, on a conclu que le groupement cyano-mercuriel occupait, par rapport à l'oxhydrile, la position ortho ou para. Comme il avait déjà été démontré expérimentalement qu'il était possible de séparer les deux isomères, le sel ortho étant le plus soluble, la combinaison para l'étant moins, les auteurs ont admis ces indications dans leur travail expérimental, Boedecker et Wunstorff ont fait remarquer que les cyanomercurosali-cylates avaient déjà été décrits dans un brevet de Riedel en septembre 1921 antérieurement à eux. Ces derniers savants établissent la constitution de ces composés en les transformant en acides iodosalicyliques; le produit difficilement soluble serait la combinaison ortho, alors que le soluble serait la combinaison para. Rupp et Gersch arrivent, à ce propos, à une conclusion opposée.

Rudolph avait déjà tenté, sans succès, l'action de l'iode sur le complexe mercuriel. C'est que les points de fusion des acides *o*- et *p*-iodosalicyliques sont très voisins (197-198-196°) et que ces isomères sont difficiles à séparer par cristallisations fractionnées.

Rupp et Gersch ont donc cherché à établir la constitution des deux complexes cyanomercuriques, qui sont décomposés par l'acide azotique, ou un autre mélange nitrant, le groupe NO² se substituant très facilement au groupe Hg-CN. Les acides nitrosali-cyliques ainsi obtenus se laissent facilement séparer de leur solution aqueuse; ils n'ont pas la même couleur et leurs points de fusion diffèrent de 84°. Le cyanomercurate de potassium facilement soluble fournit l'acide *o*-nitrosali-cylique, le sel difficilement soluble donne l'acide *p*-nitrosali-cylique.



Point de fusion : 144°.



Point de fusion : 226°.

Dans la nitration, le groupement NO² entre dans la position devenue libre par suite du départ du groupe HgCN. En faisant agir l'acide azotique sur le mélange des deux sels, on obtient un mélange de deux acides nitrosali-cyliques, faciles à isoler. La

solution aqueuse de ces deux isomères abandonne d'abord l'acide *p*-nitrosalicylique, anhydre, peu soluble (1/1 400); puis la deuxième ou troisième cristallisation dépose déjà l'acide *o*-nitrosalicylique, plus soluble (1/770) cristallisant avec une molécule d'eau, qu'il perd à 110° en devenant jaune. Quelle que soit la composition du mélange nitrant, les auteurs ont toujours obtenu les résultats mentionnés plus haut. Parmi les expériences de ces savants, mentionnons les deux suivantes :

a. 2^g du sel difficilement soluble sont dissous dans 20^g d'eau chaude, et la solution est mélangée avec 20^g d'acide azotique de $d = 1,4$; le mélange est ensuite chauffé au B.-M. bouillant pendant 10 minutes. On essore le produit nitré après refroidissement de la liqueur, on le dissout dans 50^{cm³} d'eau chaude; par refroidissement de la dissolution on obtient 0^g,38 de cristaux incolores, restant incolores à 110° et fusibles à 226°. Si l'on mélange ce composé avec de l'acide *p*-nitrosalicylique pur, le point de fusion ne varie pas.

En traitant de même 2^g du sel facilement soluble, par l'acide azotique, ils obtiennent un composé nitré qui, cristallisé dans l'eau, constitue des aiguilles incolores se colorant en jaune à 110° et fondant à 144°. Le mélange de ce dérivé nitré avec l'acide *o*-nitrosalicylique pur fond aussi à 144°. Les auteurs prétendent démontrer sûrement et très rapidement par cette méthode de nitration que les préparations de salicylate de mercure sont constituées par le dérivé ortho-mercurosalicylique, ou par le dérivé para, ou par un mélange des deux en proportions variables.

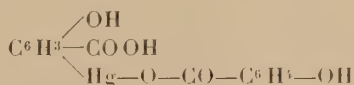
b. Ils dissolvent 2^g de salicylate de mercure dans 20^g d'eau additionnée de 30 à 40 gouttes de solution officinale de soude; ils ajoutent à la liqueur 25^g d'acide azotique ($d = 1,4$) et maintiennent le mélange au B.-M. pendant 15 minutes. Le produit recueilli après refroidissement est traité par 100^{cm³} d'eau chaude; la solution abandonne à froid des cristaux qui sont desséchés à 100-110°. On évapore à moitié de leur volume les eaux mères qui cristallisent à nouveau. Les cristaux restent-ils incolores, ils sont alors formés par de l'acide *p*-nitrosalicylique: se colorent-ils à 110°, ils sont dans ce cas formés d'acide *o*-nitrosalicy-

lique, fondant à 144° ou alors d'un mélange des deux isomères nitrés.

Les préparations étudiées ainsi par ces auteurs étaient toutes constituées par un mélange, fournissant par nitration l'acide *p*-nitrosalicylique (0g, 22), puis l'acide ortho (0g, 08), ce dernier en proportion toujours moindre vu sa plus grande solubilité et sa fragilité.

Une expérience simple démontre qualitativement l'orientation du complexe Hg-CN sur ces positions ortho et para : 2g de salicylate de mercure sont additionnés de 0g,5 de cyanure de potassium pur et de 5cm³ d'eau; on chauffe sur une petite flamme jusqu'à l'ébullition, puis on laisse refroidir. Une masse cristalline importante se sépare (environ 1g de *p*-cyanomercurate) dans le cas où la préparation est constituée par des quantités sensiblement égales d'acides *o* et *p*-mercurosalyliques.

VIII. Rupp et Gersch (1) indiquent que le produit officinal dérivé de l'acide salicylique doit renfermer un minimum de 92 pour 100 de l'acide *o* ou *p*-anhydroxymercurosalylique, ce qui correspond à 54,8 pour 100 de mercure, la teneur en mercure du produit pur étant de 59,6 pour 100. Le composé, qui accompagne l'acide mercurosalylique, est, d'après Gadamer et Brieger (*loc. cit.*), le salicylate de l'acide mercurosalylique

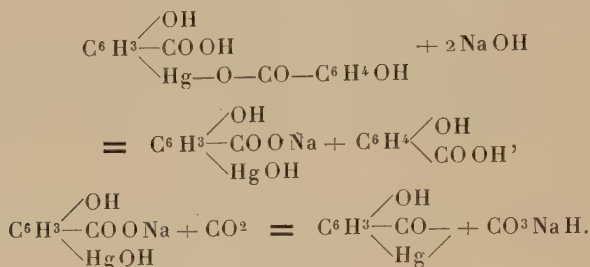


On peut admettre qu'il s'agit d'une combinaison d'addition de l'acide salicylique avec l'acide anhydromercurosalylique.

Il est possible, disent ces auteurs, de préparer comme l'a montré Dimroth (*loc. cit.*) un produit à 98,5-100 pour 100 en dissolvant le produit de la mercurisation dans une lessive alcaline et traitant le filtrat par l'anhydride carbonique : l'acide mercurosalylique précipite dans ces conditions alors que l'acide salicylique

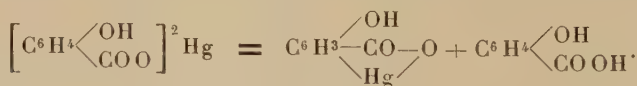
(1) *Archiv. d. Pharm.*, t. 265, 1927, p. 323.

reste en solution sous forme de salicylate de sodium



La teneur en mercure des préparations commerciales de salicylate de mercure se trouve le plus souvent à peine supérieure à la teneur minima exigée par la pharmacopée; cette teneur étant celle demandée il en résulte que la purification du produit n'est pas courante. Les auteurs s'étonnent qu'un composé destiné à des injections ne titre que 92 pour 100, soit un écart de 8 pour 100, alors qu'on exige pour les tablettes de sublimé un écart de 1 pour 100. Ils trouvent à cela une explication du fait que la méthode de précipitation de Dimroth est minutieuse et d'un prix élevé; aussi ont-ils entrepris de rechercher un perfectionnement dans la préparation et le procédé de lavage afin d'obtenir un composé à forte teneur en mercure. En faisant réagir, d'après le procédé de Dimroth, deux molécules de salicylate de sodium sur une molécule d'azotate mercurique ils obtiennent le salicylate mercurique neutre qui est lavé, séché, puis chauffé au bain d'huile à 120°.

Dans ces conditions le salicylate mercurique est transformé en acide mercurosalicilyque et en acide salicylique que l'on sépare le mieux possible par un traitement à l'eau chaude

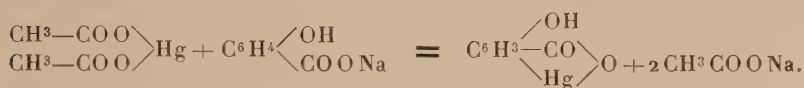


Finalement, on dissout le produit dans une lessive alcaline d'où l'on précipite l'acide mercurosalicilyque par l'acide acétique ou mieux l'anhydride carbonique. En utilisant l'acide acétique on obtient un produit à 98 pour 100. Ce procédé, qui utilise

deux molécules d'acide salicylique, n'est pas avantageux et est délicat à effectuer.

D'après Rupp et Gersch, le procédé de Buroni (*loc. cit*) a une certaine valeur.

Ils ont cherché un procédé de préparation qui évite l'emploi de deux molécules d'acide salicylique ainsi que l'élimination pénible de cet acide phénol : Ils mélangent des quantités équimoléculaires d'acétate mercurique et de salicylate de sodium, et en font avec un peu d'eau acidulée par l'acide acétique une bouillie qu'ils chauffent au B.-M. jusqu'à dessiccation complète. Après 1 heure et demie de ce traitement le mercure s'est fixé dans le noyau de l'acide salicylique, ce que l'on reconnaît au fait que le produit traité par une lessive alcaline fournit une solution sans précipitation d'oxyde de mercure. Finalement on lave le produit à l'eau.



Dans une autre expérience, les auteurs triturent la quantité nécessaire d'oxyde de mercure avec une proportion un peu supérieure à celle calculée d'acide acétique à 50 pour 100; la décoloration obtenue on ajoute à la solution le salicylate de sodium et l'on termine la préparation comme il est indiqué précédemment. Le composé mercuriel ainsi obtenu fournit à l'analyse 58,3 à 58,8 pour 100 de mercure; malgré sa grande valeur, il semble renfermer un sel de mercure car de sa solution alcaline un précipité noir d'oxyde mercurieux se sépare; en outre, traité par une solution $\frac{\text{N}}{10}$ d'iode, il fournit un précipité floconneux principalement quand le produit de la réaction est décomposé par une faible quantité d'eau et séché à sec.

Les auteurs ont obtenu un produit incolore qui, après lavage à l'eau chaude, renferme 56 à 56,2 pour 100 de mercure, satisfaisant aux exigences de la Pharmacopée allemande; ils l'obtiennent en mélangeant des quantités équimoléculaires d'acétate mercurique et d'acide salicylique et en chauffant le mélange au B.-M. dans un matras ouvert. Le produit ayant cette origine renferme encore

des sels de mercure et il faudrait pour éviter les impuretés chauffer plus longtemps et à une température plus élevée.

Les impuretés de l'acide acétique contribuent à la formation d'un sel mercuriel basique qui ne se laisse pas laver et amène une perturbation dans le procédé de purification de Dimroth, l'oxyde jaune de mercure colloïdal obtenu restant en suspension et précipitant dans la suite avec l'acide mercurosalicyle.

Les auteurs font remarquer que, d'après la Pharmacopée allemande, 0,8,1 de salicylate de mercure doit fournir une solution limpide, incolore, avec 1^{cm³} de lessive alcaline; or cette solution limpide en apparence, mais jaunâtre, laisse toujours déposer au bout de quelques heures un précipité noir d'oxyde mercurieux.

Ces savants ont mis au point un procédé simple et rapide qui évite l'emploi de l'acétate de mercure et qui consiste à faire réagir l'acide salicylique sur le sulfate mercurique, d'abord à froid, puis à chaud. En présence d'acide minéral, la production de salicylate d'acide mercurosalicyle, ou de composés d'addition analogues, n'est pas possible et l'entraînement du léger excès d'acide salicylique par des lavages à l'eau est facile. Ils terminent la purification en traitant le produit par une solution très diluée de bicarbonate alcalin.

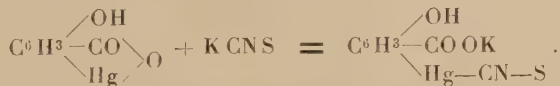
Le composé ainsi obtenu se dissout sans coloration dans une lessive alcaline et titre en mercure 59,18 à 59,35 pour 100 de mercure, correspondant à 99,31 à 99,60 pour 100 d'acide mercurosalicyle. Le rendement est quantitatif. Le mode opératoire est le suivant : un mélange de 30 parties de sulfate mercurique et de 15 parties d'acide salicylique est additionné peu à peu de 25 à 30 parties d'eau de façon à faire une bouillie que l'on porte au B.-M. bouillant. On agite bien le mélange que l'on a soin de maintenir à la consistance fluide initiale par addition d'eau. La décoloration de la préparation obtenue, on la chauffe encore jusqu'à ce qu'une prise d'essai se dissolve complètement dans une lessive alcaline. Ce résultat obtenu, on ajoute au mélange une grande quantité d'eau chaude, puis on continue ce lavage jusqu'à ce que l'eau de lavage ne précipite plus par addition de chlorure de baryum. On lave le produit avec une solution de 3 parties de bicarbonate de sodium dans 50 parties d'eau; finalement on le traite par l'eau froide et on le sèche vers 100°. Une

variante de ce procédé consiste à triturer 20^g d'oxyde de mercure avec très peu d'eau, puis à ajouter au mélange, goutte à goutte, 10 parties d'acide sulfurique, en agitant jusqu'à ce que la masse soit devenue jaune canari. On introduit dans ce mélange 1/4^g d'acide salicylique pulvérisé, tout en agitant assez longtemps pour qu'il devienne jaune. On termine la préparation comme précédemment au B.-M.

Les auteurs étudient la méthode de préparation, la plus ancienne et la plus usitée, due à Grandval et Lajoux (*loc. cit.*), qui consiste à chauffer au bain-marie avec de l'eau un mélange à parties égales d'oxyde jaune fraîchement précipité et d'acide salicylique jusqu'à ce que la masse soit devenue blanche. Ils constatent que le produit ainsi préparé renferme toujours de l'oxyde de mercure; aussi est-il nécessaire de le purifier par dissolution dans une solution alcaline et précipitation ultérieure. Même si l'on essaie d'ajouter un excès de 20 pour 100 d'acide salicylique, une matière jaune se rassemble et la bouillie surnageante incolore renferme de l'acide salicylique difficile à enlever par des lavages. L'expérience démontre que la transformation est insuffisante et, même en remuant constamment la masse, ce procédé de mercurisation a exigé 5 à 8 heures. Ces savants indiquent que le produit préparé par eux à partir du sulfate mercurique est constitué presque exclusivement par l'acide *o*-mercurosalylique alors que les préparations de Dimroth ou de Lajoux semblent un mélange à parties égales d'acides *o*- et *p*-mercurosalyliques.

Rupp et Gersch font remarquer que les dérivés solubles de l'acide mercurosalylique ont un grand intérêt en thérapeutique. Ce sont des composés d'addition d'un halogénure alcalin ou d'un sulfocyanure avec l'acide mercurosalylique.

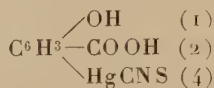
Le sulfocyanure de potassium réagit seulement avec l'acide *p*-mercurosalylique



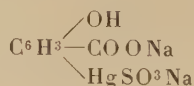
L'acide *o*-mercurosalylique est transformé en présence du sulfocyanure en un sulfocyanure de mercure et de potassium soluble.

Il résulte de ce fait que la stabilité au noyau du mercure est

beaucoup plus faible dans la position ortho que dans la position para. Les auteurs basent sur ce fait un procédé de dosage des deux acides mercurosalicyliques isomères constituant les produits commerciaux. Ils précipitent au moyen de l'acide acétique l'acide *p*-mercurosalicylique qui peut être pesé et les produits d'addition de l'acide *o*-mercurosalicylique restent en solution. Ils préparent l'acide *p*-mercurosulfocyanosalicylique

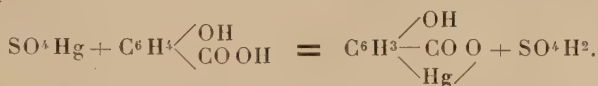


en mélangeant par agitation 5^g d'acide mercurosalicylique avec une solution de 5^g de sulfocyanate de potassium ou 4^g de sulfocyanate d'ammonium (3 molécules) dans 50^{cm}³ d'eau; le mélange est chauffé au bain-marie jusqu'à dissolution. Le précipité obtenu par addition d'acide acétique, dilué à la solution filtrée après refroidissement, est recueilli, puis lavé à l'eau et à l'alcool, afin d'enlever l'acide salicylique, enfin séché à une température ne dépassant pas 50°. C'est un acide incolore, formé de cristaux microscopiques se décomposant quand on les chauffe brusquement, soluble dans les lessives alcalines, donnant à chaud par addition d'acide sulfhydrique un sulfure noir. Chauffé avec une parcelle d'iode, on obtient un sublimé de biiodure de mercure. Le mercure est fixé en position para, car l'acide azotique transforme le produit en acide *p*-nitrosalicylique C⁶H³(NO²)₄(COOH)₂(OH)₁ de point de fusion 226° sans fournir d'acide orthonitrosalicylique. L'acide mercurosalicylique renferme environ 50 pour 100 d'acide para fournissant aussi à peu près 50 pour 100 d'acide *p*-mercurosulfocyanosalicylique. Le sel de potassium est obtenu pur en neutralisant une suspension aqueuse de l'acide libre maintenue à 45-50° avec la quantité calculée de potasse; le filtrat est maintenu ensuite dans un dessiccateur dans lequel on fait le vide. On a soin pour dessécher le sel incolore ainsi préparé, qui est très soluble, de ne pas dépasser 40 à 50°, car à température plus haute il se décompose puis noircit. Les auteurs ont préparé le sulfite double de sodium et du salicylate mercuriel

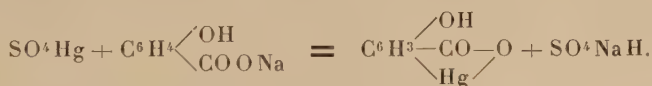


en mélangeant 5^g d'acide mercurosalcylrique, 2^g de sulfite de sodium cristallisé avec 20^{cm³} d'eau et en agitant ce mélange pendant une demi-heure dans un ballon fermé. Le filtrat fournit par addition de 3 volumes d'alcool un précipité cristallin qui est recueilli et séché à 50°. Il n'a pas été possible d'isoler du sulfite de sodium et d'acide mercurosalcylrique l'acide libre car, par acidification de la solution de ce sel, il y a départ d'anhydride sulfureux et formation de salicylate de mercure. Sa constitution découle de la transformation exclusive, sous l'action de l'acide azotique, de ce sel en acide *p*-nitrosalcylrique.

IX. Rupp (1) rappelle qu'en collaboration avec Gersch il a décrit (*loc. cit.*) un procédé simple de préparation du salicylate de mercure qui utilise l'action du sulfate de mercure sur l'acide salicylique :



Pourtant, dans ce mode de mercurisation des composés aromatiques, il est à craindre que l'acide sulfurique déplacé agisse ensuite pour fixer le groupement sulfonique. C'est pourquoi l'auteur a cherché à obtenir le salicylate de mercure en faisant réagir le sulfate mercurique sur le salicylate de sodium. La réaction a bien lieu suivant l'équation :



Néanmoins, cette réaction plus lente demande 10 à 25 minutes. Des quantités équimoléculaires de sulfate mercurique et de salicylate de sodium, ce dernier employé avec un excès de 5 pour 100, sont finement pulvérisées. Leur mélange est additionné d'eau peu à peu, de façon à obtenir une bouillie légèrement épaisse. On chauffe la masse au bain-marie en la remuant constamment et en maintenant sa consistance par addition d'eau. Après 15 minutes, on essaie toutes les 5 minutes la solubilité

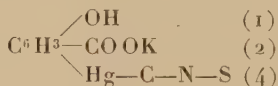
(1) RUPP, *Archiv. d. Pharm.*, t. 266, 1928, p. 504.

d'une prise d'essai de la grosseur d'un pois dans quelques centimètres cubes d'une solution de soude. Une solution limpide une fois obtenue, on mélange le produit de la réaction avec plusieurs fois son volume d'eau chaude, on le recueille sur un filtre, on le lave jusqu'à disparition du sulfate et on le sèche à 80-100°. Le produit ainsi préparé se dissout, à part quelques flocons, dans une solution $\frac{N}{10}$ d'iode; il renferme 57,3 à 57,7 pour 100 de mercure correspondant à 96-97 pour 100 d'acide mercurosallycylique satisfaisant sans autre purification aux exigences de la Pharmacopée allemande.

Rupp détermine la constitution du composé mercuriel en le transformant par les procédés de nitration indiqués (*loc. cit.*) en acides *o*- et *p*-nitrosallycyliques : l'atome de mercure est fixé dans une partie du composé en position 6 (ortho) puis en position 4 (para) pour une autre partie



Pour déterminer les proportions des deux composants l'auteur utilise la méthode au sulfocyanure alcalin qu'il a décrite (*loc. cit.*). Sous l'action de ce réactif l'acide 6 mercurosallycylique cède son mercure avec formation d'un sulfocyanate alcalin et de mercure, tandis que l'isomère acide 4-mercurosallycylique fournit le complexe



En additionnant la solution limpide du mélange des deux composés dans le sulfocyanate, d'acide acétique, le complexe seul précipite en totalité.

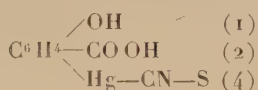
Rupp trouve ainsi que le produit préparé en partant du sulfate de mercure et du salicylate de sodium n'est pas un produit défini et est formé de quantités à peu près égales des deux isomères ortho et para, comme d'ailleurs les produits obtenus par les autres procédés de mercurisation de l'acide salicylique.

L'auteur rectifie ainsi la conclusion publiée dans son travail

fait en collaboration avec Gersch, ces savants ayant trouvé que l'isomère ortho se formait presque exclusivement.

Rupp sépare ainsi les deux isomères :

5g d'acide mercurosalicyle sont ajoutés à une dissolution de 5g de sulfocyanate d'ammonium dans 50^{cm}³, 3 d'eau; on porte le mélange au bain-marie. La dissolution obtenue, on chauffe encore 10 minutes, puis la solution filtrée après refroidissement est additionnée d'acide acétique qui précipite le complexe



qu'on essore, lave, et sèche à 45-50°.





DEUXIÈME PARTIE.

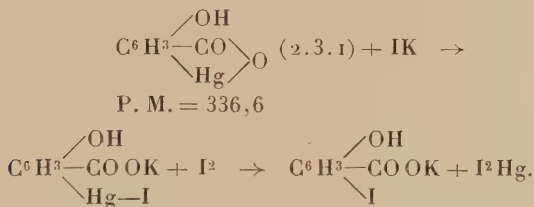
CHAPITRE I.

MÉTHODES DE DOSAGE DU MERCURE DU SALICYLATE.

Nous exposons les différents procédés de dosage de mercure que nous avons effectués dans notre travail.

I. Le procédé de dosage figurant à la Pharmacopée allemande (année 1910, 5^e édition, p. 274) est le suivant :

0^g,30 d'acide mercurosalylique sont dissous dans de la soude étendue; la solution est acidulée avec l'acide acétique et l'on ajoute au mélange 25^{cm³} d'iode $\frac{N}{10}$. Ce mélange est abandonné dans un vase fermé pendant 3 heures à la température du laboratoire. Pour enlever l'iode qui n'a pas réagi, on doit employer au plus 8^{cm³},6 de solution d'hyposulfite de soude $\frac{N}{10}$. Dans ces conditions, on a pour le moins une teneur en mercure de 54,7 pour 100. On utilise comme indicateur l'empois d'amidon

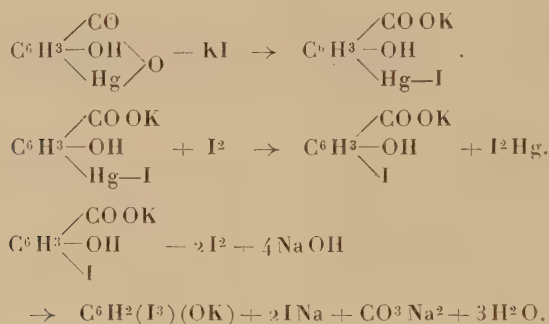


1^{cm³} d'iode $\frac{N}{10}$ correspond à 0^g,01 de mercure et à 0^g,01683 de produit pur.

Gadamer (*loc. cit.*) indique très longuement les raisons pour lesquelles cette méthode de dosage si simple donne des résultats si différents; ainsi si l'on emploie un léger excès d'acide acétique en plus de celui nécessaire à la neutralisation de la soude, on trouve jusqu'à 6,8 pour 100 de Hg de plus que lorsqu'on acidifie plus fortement le mélange.

Nous verrons qu'en utilisant cette méthode de dosage, on trouve des chiffres trop élevés en mercure.

II. Nous avons essayé de doser le mercure en utilisant l'iode en milieu alcalin, d'après la réaction :



Une molécule de salicylate de mercure (336,6) absorbe 3 molécules d'iode (6×127).

On opère sur 10^{cm^3} d'une solution alcaline $\frac{\text{N}}{200}$ de salicylate de mercure qu'on étend à 100^{cm^3} , soit 0,01683; on y ajoute 10^{cm^3} d'iode $\frac{\text{N}}{10}$. Après 30 à 40 minutes, on acidule par l'acide sulfurique dilué et l'on titre l'excès d'iode par l'hyposulfite de soude $\frac{\text{N}}{10}$.

III. Dosage du mercure du salicylate de mercure par formation en milieu alcalin par un excès d'iode ioduré, du « rouge de Lautemann » $\text{C}^6\text{H}^2\text{I}^3\text{O}$ insoluble que l'on pèse.

Le 2.4.6-triiodophénol $\text{C}^6\text{H}^2(\text{I}^3)(\text{OH})$ d'abord formé se transforme au contact d'un excès de carbonate de sodium en un produit.

insoluble, rouge, que l'on recueille, lave, sèche et pèse :

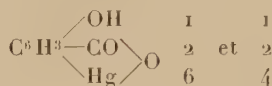


On dissout 0g,1683 du composé mercuriel à la faveur du 1^g de carbonate de sodium anhydre et quelques centimètres cubes d'eau.

On ajoute à la solution un excès d'iode $\frac{\text{N}}{10}$ (soit 80^{cm³}); déjà à froid, le composé rouge se forme. On maintient le mélange à l'ébullition pendant 1 heure. Après refroidissement, on recueille le corps rouge sur un filtre taré, on le lave avec soin, on le sèche et on le pèse.

Les eaux mères, alcalines, incolores, ne précipitent pas par addition d'un excès d'acide sulfurique dilué, ce qui indique que la transformation a été totale. Le poids du composé rouge trouvé multiplié par le facteur $\frac{0,1683}{0,17194}$ ou 0,97883 donne le poids de salicylate de mercure contenu dans la prise d'essai.

IV. La Pharmacopée allemande (1926, 6^e édition, p. 350) indique le dosage suivant pour le salicylate de mercure qu'elle considère comme un mélange des deux isomères :



On pèse environ 0g,30 du produit que l'on met dans un ballon avec 9^{cm³} d'eau et 1^g de carbonate de sodium cristallisé. On ajoute à la solution peu à peu et en agitant 1g,50 de permanganate de potassium finement pulvérisé. Au bout de 5 minutes, on verse sur le mélange en agitant et refroidissant 5^{cm³} d'acide sulfurique concentré.

Après 5 minutes environ, on dilue le mélange avec 40^{cm³} d'eau puis avec 4 à 8^{cm³} d'une solution d'eau oxygénée faite dans les proportions de 1^{cm³} d'eau oxygénée concentrée pour 9^{cm³} d'eau.

Cette dernière addition doit amener une décoloration complète;

on enlève l'excès d'eau oxygénée dans la solution incolore par addition goutte à goutte d'une solution de permanganate, puis on décolore le léger excès de permanganate par une faible quantité de solution de sulfate ferreux et l'on titre le sulfate mercurique à l'aide d'une solution de sulfocyanate d'ammonium $\frac{N}{10}$ en employant 5^{cm}³ d'alun de fer ammoniacal comme indicateur. La fin de la réaction est indiquée par l'apparition d'un léger précipité coloré.

Dans ces conditions on doit employer au moins 16^{cm}³,4 de solution de sulfocyanure pour 0g,30 de produit, ce qui donne une teneur minimum de 92 pour 100 d'acide anhydro-mercurosalicylique, correspondant à 54,8 pour 100 de mercure.

1^{cm}³ de rhodmate d'ammonium $\frac{N}{10}$ correspond à 0g,01683 de produit anhydre et à 0g,01003 de mercure.

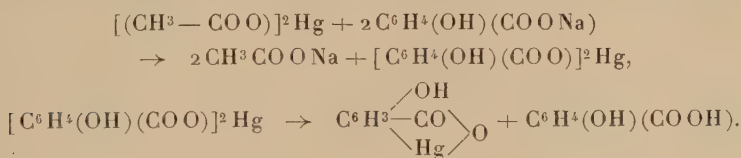
V. On trouvera, dans le *Journal de Pharmacie et de Chimie* (t. XXI, 1920, p. 88), le procédé de dosage du mercure dans les composés organiques dû à M. François.

VI. La méthode de dosage du mercure à l'aide de la chaux sodée, applicable aux composés organiques et minéraux, les iodures de mercure excepté, est décrite dans les livres classiques.

CHAPITRE II.

PRÉPARATION DU SALICYLATE DE MERCURE.

I. **Par le procédé de Buroni.** — Une dissolution de 48^g de salicylate de sodium dans 150^{cm³} d'eau est acidulée par addition de 5 gouttes d'acide acétique, puis introduite rapidement en agitant dans une solution préalablement filtrée de 48^g d'acétate mercurique dans 150^{cm³} d'eau ; un précipité blanc de salicylate mercurique se forme immédiatement. On abandonne le mélange au repos pendant 12 heures. On essore le précipité, on le lave, et on l'introduit dans 1200^{cm³} d'eau bouillante. On maintient la liqueur à l'ébullition pendant 1 heure. On recueille le produit sur papier filtre en filtrant le mélange à chaud. On entraîne de nouveau le salicylate de mercure dans le même volume d'eau chaude, et après une nouvelle heure d'ébullition, on recueille par filtration de la liqueur chaude le produit purifié. Ce traitement à l'eau bouillante transforme le salicylate neutre de mercure d'abord formé en anhydride oxymercurisalicylique insoluble et acide salicylique soluble dans l'eau.



On sèche le produit à une douce chaleur, puis sur l'acide sulfurique dans le vide. Le rendement est de 45^g,30 au lieu de 50^g,40 rendement théorique.

Ce produit est blanc, pulvérulent, soluble dans la soude normale en fournissant une solution jaune pâle, soluble dans la solution décinnormale d'iode iodurée avec apparition de flocons colorés, légers.

Nous avons déterminé la proportion de mercure par plusieurs méthodes

A. Procédé de François :

Subst., 0^g,497 et 0^g,491; Hg, 0^g,280 et 0^g,2787. Trouvé : Hg pour 100, 56,33 et 56,76. Calculé pour C⁷H⁴O³Hg; Hg pour 100, 59,52.

B. Procédé de dosage de la Pharmacopée allemande (6^e édition) :

Subst., 0^g,302 et 0^g,298; Iode $\frac{N}{10}$ ajoutés, 25^{cm³} et 25^{cm³}; hyposulfite de sodium N/10 employés, 7^{cm³},3 et 7^{cm³},2; iode $\frac{N}{10}$ utilisés, 17^{cm³},7 et 17^{cm³},8. Trouvé : Hg pour 100, 58,60 et 59,73; produit pur pour 100, 98,63 et 100,5.

C. Procédé de dosage de la Pharmacopée allemande (7^e édition) :

Subst., 0^g,302 et 0^g,2975. NH⁴ — S — CN $\frac{N}{10}$ utilisés, 17^{cm³},3 et 17^{cm³}. Trouvé : Hg pour 100, 57,45 et 57,32; produit pur pour 100, 96,41 et 96,17.

Le produit a été purifié par dissolution dans la soude étendue et précipitation par l'acide acétique ou par l'anhydride carbonique, comme l'ont conseillé les auteurs.

Une solution de 45^g de salicylate de mercure incomplètement purifié dans 150^{cm³} de soude normale et 150^{cm³} d'eau est filtrée pour séparer un précipité noir d'oxyde mercurieux et la liqueur jaune est additionnée de 40^{cm³} d'acide acétique à 20 pour 100. On porte le mélange au bain-marie bouillant afin d'obtenir le précipité gélatineux à un état plus facile à séparer par filtration. On le lave bien sur le filtre et on le sèche à l'air, à basse température, puis sur l'acide sulfurique. Le produit est blanc, pulvérulent.

Le précipite-t-on de sa solution alcaline par l'anhydride carbonique, outre que cette précipitation est fort longue, on obtient de plus un produit difficile à filtrer et à laver. Ainsi purifié, le produit est jaunâtre.

Nous avons analysé le salicylate de mercure ainsi purifié.

A. Dosage de mercure par le procédé à la chaux sodée :

Subst., 0^g,782; Hg 0^g,457. Trouvé : Hg pour 100, 58,45.

B. *Dosage du mercure par le procédé à l'iode :*

Subst., 0g,3102; iode $\frac{N}{10}$ ajoutés, 25cm³; hyposulfite $\frac{N}{10}$ employés, 6cm³; iode $\frac{N}{10}$ utilisés, 19cm³. Trouvé : Hg pour 100, 61,25; produit pur pour 100, 103.

C. *Dosage du mercure par le procédé de la Pharmacopée allemande (7^e édition) :*

Subst., 0g,3065 et 0g,266. $NH^4 - S - C = N$ $\frac{N}{10}$ employés, 18cm³ et 15cm³,6. Trouvé : Hg pour 100, 58,90 et 58,45; produit pur pour 100 : 98,84 et 98,69.

D. *Procédé de dosage du mercure par l'iode en milieu alcalin :*

0g,01683 de produit purifié en solution alcaline étendue à 100cm³ absorbe :

2cm³,7 d'iode $\frac{N}{10}$ après 10 minutes

2cm³,8 » 20 »

3cm³,1 » 20 »

3cm³,1 » 40 »

Théorie : Iode $\frac{N}{10}$ absorbé, 3cm³.

E. *Procédé de dosage du mercure par pesée du rouge de Lautemann formé :*

Subst. mise en œuvre, 0g,1683, 0g,1683 et 0g,08702. Poids du produit rouge obtenus : 0,1657, 0,1705 et 0,0875. Trouvé : produit pur pour 100 : 96,36, 99,15 et 98,42.

L'eau mère alcaline provenant du premier dosage a précipité par addition d'acide sulfurique, la transformation n'étant pas terminée.

II. 1^o **Par action du sulfate mercurique sur l'acide salicylique.**

— 15g de sulfate mercurique sont bien mélangés dans une capsule avec 7g,50 d'acide salicylique pulvérisé et 15g d'eau. On maintient le mélange au bain-marie bouillant en remplaçant l'eau qui s'évapore; le mélange d'abord jaune devient rosé. Quand une prise d'essai est devenue soluble dans la soude normale en fournissant une liqueur jaune limpide, ce qui demande une demi-

heure environ, on lave le produit à l'eau bouillante jusqu'à ce que l'eau de lavage colorée par du salicylate ferrique ne précipite plus par le chlorure de baryum.

On le lave encore avec une solution de bicarbonate de sodium à 5g pour 100, puis à l'eau. On le sèche vers 50°. Le rendement a été de 16g,50.

Le produit est rosé; cette teinte est due vraisemblablement à des traces de salicylate ferrique, le sulfate mercurique utilisé renfermant un peu de sulfate ferrique.

Dosage du mercure par le procédé à la chaux sodée :

Subst., 0g,729; Hg, 0g,390. Trouvé : Hg pour 100, 53,50.

2° *A partir de l'oxyde jaune de mercure, de l'acide sulfurique et de l'acide salicylique.* — On mélange dans une capsule 10g d'oxyde jaune avec 10g d'eau; à cette pâte de consistance fluide, on ajoute peu à peu, en agitant, 5g d'acide sulfurique, puis 7g d'acide salicylique pulvérisé. Le mélange jaune serin obtenu ainsi est porté au bain-marie bouillant, en agitant constamment et maintenant par addition d'eau sa consistance première, jusqu'à ce qu'une prise d'essai du produit devenu blanc se dissolve entièrement dans la soude diluée. Ce résultat obtenu, on étend la liqueur avec de l'eau bouillante, on filtre le produit, le lave à l'eau chaude, puis avec une solution de bicarbonate de sodium et enfin à l'eau froide. Le salicylate de mercure ainsi obtenu est blanc; le rendement est de 14g,90.

DOSAGE DU MERCURE. — a. Par le procédé à la chaux sodée :

Subst., 0g,800 et 0g,868; Hg, 0g,461 et 0g,500. Trouvé : Hg pour 100, 57,62 et 57,60.

En purifiant le produit par dissolution dans la soude étendue et précipitation par l'acide acétique, sa teneur en mercure s'élève.

b. Par le procédé de M. François :

Subst., 0g,6331 et 0,458; Hg, 0g,3935 et 0g,2845. Trouvé : Hg pour 100, 62,15 et 61,67.

III. Au moyen du salicylate de soude et du sulfate mercurique.

— On mélange intimement dans une capsule en porcelaine 8g,40 de salicylate de soude avec 14g,80 de sulfate mercurique; on ajoute peu à peu au mélange de l'eau de façon à faire une bouillie un peu épaisse. Le mélange noircit en s'échauffant un peu; on le maintient au bain-marie bouillant en agitant constamment et en renouvelant l'eau qui s'évapore. Au bout de 15 à 20 minutes, on essaie à plusieurs reprises la solubilité du produit dans la soude normale. Lorsqu'il se dissout complètement en fournissant une liqueur jaune, on étend le produit, devenu gris, avec beaucoup d'eau chaude. On le recueille sur un filtre, et on le lave à l'eau bouillante jusqu'à ce que le filtrat ne précipite plus par le chlorure de baryum.

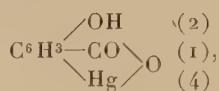
Le produit grisâtre se dissout dans l'iode ioduré qui se décolore en fournissant quelques flocons brunâtres, légers.

Séché le produit devient rosé; le rendement est de 15g,95.



CHAPITRE III.

I. Action de l'iode ioduré sur le salicylate de mercure préparé par le procédé de Buroni. — M. Lajoux (*loc. cit.*) a attribué au salicylate de mercure préparé en collaboration avec M. Grandval la formule de constitution



où l'atome de mercure est relié à l'atome de carbone en position 4 par rapport au groupe carboxyle de l'acide salicylique.

Dimroth (*loc. cit.*) lui donne une constitution différente, l'atome de mercure étant lié au carbone placé en position 3 par rapport au carboxyle. Cette constitution découle d'après cet auteur du fait que l'iode ioduré le transforme en sel de potassium de l'acide 3-iodosalicylique.

L'acide 3-iodosalicylique ainsi que l'ont montré MM. Brenans et Prost se forme en quantité faible en même temps que l'isomère 5-iodosalicylique dans l'action directe de l'iode sur l'acide salicylique; en outre, il est presque impossible de séparer les deux isomères qui ont des propriétés très voisines ⁽¹⁾.

L'acide 3-iodosalicylique a été préparé par MM. Brenans et Prost ⁽²⁾ en décomposant le diazo de l'acide 3-aminosalicylique par l'acide iodhydrique. Le mode de préparation de cet isomère par le procédé de Dimroth paraissant plus facile, j'ai donc répété l'expérience de ce savant en utilisant le salicylate de mercure que j'ai préparé par la méthode de Buroni (*loc. cit.*).

⁽¹⁾ GIROD, *Thèse*, 1929, p. 95.

⁽²⁾ C. R. Acad. Sc., t. 176, 1923, p. 1626.

On additionne 13^g,44 de salicylate de mercure de 150^{cm}³ d'eau et l'on ajoute peu à peu au mélange, en agitant, une solution de 10^g,10 d'iode et de 12^g d'iodure de potassium dans 100^{cm}³ d'eau.

Il y a formation de biiodure de mercure et échauffement du mélange qui s'épaissit; on abandonne au repos pendant 12 heures. On sépare le biiodure des eaux mères colorées par un léger excès d'iode qu'on enlève avec un peu de gaz sulfureux et l'on additionne la solution incolore d'un excès d'acide sulfurique dilué.

Le précipité blanc obtenu pèse 6^g,35.

En lavant le biiodure de mercure avec 200 à 300^{cm}³ d'eau chaude on obtient une solution qui à froid laisse déposer encore le sel de potassium des acides iodosalicyliques formés et qui est décomposé à chaud par l'acide sulfurique. On obtient ainsi 2^g d'un acide salicylique iodé dont le point de fusion est situé entre 180° et plus.

Le produit total soit 8^g,35 est transformé en sels de baryum qu'on sépare en partie par des cristallisations fractionnées.

Le sel de baryum le moins soluble décomposé par l'acide chlorhydrique fournit l'acide 3.5-diiodosalicylique encore impur fondant vers 200°. En le purifiant par cristallisation dans l'alcool à 60° son point de fusion s'élève à 220°.

Ainsi purifié, l'acide diiodosalicylique est caractérisé par son éther acétique, cristallisé en aiguilles fines, fusibles à 154-155°, identique à l'éther acétique $C^6H^3(I)_{3.5}(OC.OCH^3)_2(COOH)_1$ décrit par MM. Brenans et Prost ⁽¹⁾.

Les sels de baryum plus solubles décomposés par l'acide chlorhydrique donnent des produits iodés dont les points de fusion sont compris entre 180-184°, formés pour la plus grande partie par l'acide 5-iodosalicylique car son éther acétique



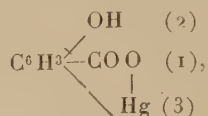
fusible à 165°, est identique à l'éther acétique de cet isomère monoiodé, obtenu par MM. Brenans et Prost (*loc. cit.*).

L'action de l'iode ioduré sur le salicylate de mercure n'engendre donc pas en quantité appréciable et uniquement, comme le pensait Dimroth, l'acide 3-iodosalicylique, mais surtout l'isomère

(1) C. R. Acad. Sc., t. 176, 1923, p. 1629.

5-iodosalicylique mélangé d'un peu de l'isomère diiodé 1.2.3.5.

La formation à partir du salicylate de mercure de ces composés iodés dont la constitution a été établie de façon certaine par les auteurs cités précédemment infirme la constitution donnée par Dimroth à ce composé mercuriel qui n'est pas le dérivé



mais qui est formé surtout de l'isomère 1.2.5.

II. Action du cyanure de potassium sur le salicylate de mercure obtenu par le procédé de Buroni. — Gadamer (*loc. cit.*) en utilisant la réaction de Dimroth sur des salicylates mercuriques de diverses origines obtient des acides iodosalicyliques de points de fusion différents, qui lui ont fourni finalement, après des cristallisations fractionnées, l'acide 5-iodosalicylique, identifié par sa transformation en acide hydroquinone carbonique.

Vu la possibilité d'une transposition moléculaire dans la fusion alcaline faite par Gadamer et aussi parce qu'il avait obtenu un mélange d'acides salicyliques iodés, Bædecker et Wunstorff (*loc. cit.*) reprirent l'étude de la constitution du salicylate de mercure commercial en préparant et séparant les deux produits d'addition obtenus dans l'action du cyanure de potassium sur le composé mercuriel. En variant les conditions de préparation du salicylate de mercure, on peut, d'après ces auteurs, obtenir un mélange en proportions variables d'acides *o*- et *p* oxymercuriosalicyliques.

On a refait à plusieurs reprises le travail de ces savants en partant de l'anhydride oxymercuriosalicylique de Buroni purifié par dissolution dans la soude normale et précipitation par l'acide acétique. 33^g,60 de produit sont mélangés dans une capsule avec 60^{cm}³ d'eau. On ajoute à ce mélange peu à peu et en agitant une solution de 7^g,40 de cyanure de potassium pur dans 40^{cm}³ d'eau. On obtient d'abord une solution et la température de cette liqueur monte vers 38°. Par refroidissement à 15°, puis à la température de

fusion de la glace que l'on maintient 2 heures durant, la liqueur abandonne une bouillie cristalline qu'on essore rapidement, lave avec un peu d'eau glacée, puis à l'alcool, enfin à l'éther.

Le rendement varie de 20 à 25g. On dissout le produit (25g) dans 100^{cm}³ d'eau bouillante; on filtre la solution qui par refroidissement lent à 15° dépose 17g,50 d'un composé bien cristallin en lamelles brillantes (sel A). Les eaux mères refroidies à 0° fournissent 0g,20 seulement d'un produit identique au précédent.

En distillant dans le vide les eaux mères jusqu'à apparition de cristaux, puis en abandonnant la liqueur à 15°, on obtient 2g,60 d'un produit (sel B). Refroidies à 0°, les eaux mères n'ont plus fourni de cristaux.

Dosage du mercure dans le cyanomercurosalicylate de potassium :



Subst., 0g,5885; Hg, 0g,2920. Trouvé : Hg pour 100, 49,61. Théorie, 49,92.

Dosage du potassium :

Subst., 0g,6510; SO^4K^2 , 0g,1460. Trouvé : K pour 100, 10g,06. Théorie, 9,73.

A. *Caractères du cyanomercuro-5-salicylate de potassium.* — Le cyanomercuro-5-salicylate de potassium cristallise anhydre; Bødecker et Wunstor l'ont décrit comme renfermant 2,5 molécules d'eau. Il constitue des paillettes blanches, réfringentes, solubles dans l'eau chaude, peu solubles dans l'eau froide; la solution aqueuse est neutre.

Cette solution se colore en violet par addition de perchlorure de fer dilué; cette coloration disparaît quand on ajoute à la liqueur un acide minéral qui produit aussi un précipité peu soluble.

La solution aqueuse additionnée de soude, puis de sulfate ferreux, prend une coloration rouge violacé. En ajoutant au mélange du perchlorure de fer, puis de l'acide chlorhydrique, il ne se forme pas de bleu de Prusse.

Ce sel ne donne donc pas la réaction des cyanures; il fournit cette réaction seulement après hydrolyse par l'acide chlorhydrique à chaud.

L'hydrogène sulfuré n'agit sur la solution aqueuse qu'après hydrolyse à chaud par l'acide chlorhydrique; à côté de l'acide cyanhydrique et de l'acide salicylique faciles à caractériser, on obtient du sulfure de mercure. On peut ainsi doser le mercure de ce composé.

Le sulphydrate ajouté à la solution aqueuse donne un précipité blanc qui noircit après quelques instants.

B. *Transformation du cyanomercurosaliolate de potassium en acide iodosaliolique.* — On dissout 4^g,30 du sel A dans 100^{cm}³ d'eau chaude et à la liqueur refroidie on ajoute 60^{cm}³ d'une solution d'iode ioduré à 10 pour 100. On laisse en contact 12 heures; on enlève l'iode en excès avec une solution de gaz sulfureux : il se forme immédiatement un précipité blanc, en quantité théorique (2^g,64) renfermant de l'iode, fusible à 198°.

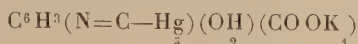
Afin d'identifier ce composé iodé, j'ai préparé son éther acétique en maintenant à l'ébullition sa solution dans un excès d'anhydride acétique. On additionne ensuite la solution refroidie de beaucoup d'eau qui précipite peu à peu l'éther acétique en cristaux qui, sans autre purification, fondent à 168°. Cet éther est donc identique à l'éther acétique $C^6H^3(I)_5(O\ CO\ CH^3)_2(CO\ OH)_1$ déjà mentionné plus haut.

En additionnant une solution de 2^g, 30 du produit B dans 25^{cm}³ d'eau de 25 à 30^{cm}³ d'iode ioduré à 10 pour 100, puis en enlevant, au bout d'une heure de contact, l'excès d'iode au moyen de gaz sulfureux, on obtient 1^g,40 d'un composé blanc, renfermant de l'iode et fondant à 194-195°.

Afin d'identifier cet isomère iodé, j'ai fait son éther éthylique. On maintient à l'ébullition pendant 8 heures la solution de ce produit (1^g,40) dans 15^g d'alcool absolu renfermant 10 à 15 pour 100 d'acide sulfurique pur. On distille ensuite la plus grande partie de l'alcool, on précipite le résidu par l'eau. L'huile précipitée se transforme vite en cristaux blancs qui, dissous dans l'alcool chaud, fournissent des aiguilles longues, incolores, brillantes, fusibles à 74° constituées par l'isomère $C^6H^3(I)_5(OH)_2(COO\ C^2\ H^5)_1$, l'isomère 1.2.3 étant liquide (1).

(1) GIROD, *Thèse*, 1929, p. 96.

De mes expériences, je dois conclure que l'action du cyanure de potassium sur le salicylate de mercure préparé d'après le procédé de Buroni fournit surtout le produit d'addition,



donnant naissance au seul acide 5-iodosalicylique



III. Action du cyanure de potassium sur le salicylate de mercure préparé d'après le procédé de Rupp avec l'acide salicylique, l'oxyde jaune de mercure et l'acide sulfurique. — A un mélange intime de 40^{cm³} d'eau et de 22^g,40 de salicylate de mercure purifié par dissolution dans la soude étendue et précipitation par l'acide acétique, on ajoute, en agitant, une solution de 5^g de cyanure de potassium dans 25^{cm³} d'eau. Le mélange fournit une solution brune dont la température s'élève vers 30°, puis par refroidissement et agitation, des cristaux blancs se forment dont la quantité augmente en maintenant le tout à 0° pendant 1 heure. On essore rapidement ces cristaux, on les lave avec un peu d'eau glacée, puis à l'alcool et à l'éther; poids : 18^g environ. On dissout les 18^g dans 40^{cm³} d'eau chaude; la solution filtrée se prend en une gelée épaisse, visqueuse, par refroidissement. Au bout de quelques jours seulement, cette gelée s'est transformée en un produit cristallisé qu'on a séparé des eaux mères colorées en brun. Purifié à nouveau par cristallisation dans l'eau, ce composé, renfermant de l'azote, est en cristaux blancs différents des cristaux du cyanomercuro-salicylate de potassium 1.2.5.

En répétant cette expérience dans les mêmes conditions, mais sans lavage à l'alcool et à l'éther, on a obtenu les mêmes résultats.

Les eaux mères séparées du produit (18^g) sont alcalines; elles fournissent la réaction de l'acide salicylique, du cyanure employé en léger excès. Elles ne précipitent pas à froid par l'hydrogène sulfuré, mais seulement après acidulation par l'acide chlorhydrique et à chaud avec formation de sulfure de mercure et d'acide salicylique.

Propriétés du composé azoté. — Sa solution aqueuse est opales-

cente, neutre au tournesol. Elle se colore en violet par addition de perchlorure de fer étendue, coloration qui disparaît par addition d'acide chlorhydrique avec formation d'un précipité gélatineux peu soluble. La solution aqueuse additionnée de sulfate ferreux prend une coloration rose; si l'on ajoute à la liqueur du perchlorure de fer, puis de l'acide chlorhydrique, on n'obtient pas de bleu de Prusse.

L'hydrogène sulfuré introduit dans la solution aqueuse ne fournit pas de précipité. La solution aqueuse acidulée par l'acide chlorhydrique donne un précipité; traite-t-on le mélange par l'hydrogène sulfuré, on obtient un précipité de sulfure de mercure, avec séparation d'acide salicylique et d'acide cyanhydrique. Cette décomposition n'est totale qu'à l'ébullition. On recueille le sulfure de mercure mélangé d'acide salicylique qu'on enlève à l'éther, on le sèche et on le pèse. On a pu ainsi doser le mercure de ce composé.

Action de l'iode ioduré. — Cette action nous a permis un dosage de l'acide salicylique en combinaison avec le cyanure de potassium et le mercure dans ce sel; puis, cette action donne l'acide diiodo-3.5-salicylique dérivé qui nous a éclairé sur la constitution de ce composé d'addition du salicylate de mercure avec le cyanure de potassium.

1^o Si l'on ajoute à une solution de 0g,2217 de ce composé dans 15^{cm³} d'eau additionnée de 1g de carbonate de sodium un excès d'iode ioduré, soit 80^{cm³} de solution $\frac{N}{10}$, déjà à froid la liqueur se trouble avec apparition d'un précipité rouge. On termine la réaction en maintenant le mélange à l'ébullition pendant une demi-heure. Après refroidissement, on recueille le rouge de Lautemann, on le lave, le sèche et le pèse.

Les eaux mères acidulées par l'acide sulfurique se colorent par l'iode qu'on enlève avec du gaz sulfureux; l'absence de précipité indique que la réaction a été complète.

2^o *Formation de l'acide diiodo-3.5-salicylique.* — A une solution de 4g,25 du dérivé azoté dans 400^{cm³} d'eau, on ajoute un excès d'une solution d'iode ioduré. Au bout de quelques heures, on acidule la liqueur par l'acide sulfurique dilué et l'on enlève l'iode

avec le gaz sulfureux. Le précipité est recueilli, séché : poids 2^g,75 ; point de fusion vers 215°.

Pour purifier cet acide salicylique iodé, nous avons fait le sel de baryum en faisant bouillir le produit en suspension dans l'eau avec un excès de carbonate de baryum. La solution filtrée nous a fourni par cristallisation trois fractions de sel de baryum. Les deux premières décomposées par l'acide chlorhydrique donnent un acide iodosalicylique fondant à 220-222° en se décomposant, présentant toutes les propriétés de l'acide diiodo-3.5-salicylique ; la dernière fraction fournit un acide diiodosalicylique encore impur, fusible à 210-214°.

ANALYSE DU PRODUIT AZOTÉ. — *Dosage du mercure par le procédé de M. François :*

Subst., 0^g,736 et 0^g,7096 ; Hg, 0^g,4492 et 0^g,4348 ; Hg pour 100, 61,03 et 61,27.

Dosage du mercure à l'état de S Hg :

Subst., 0^g,4085 et 0^g,411 ; S Hg, 0^g,2895 et 0^g,2895 ; Hg pour 100, 61,09 et 60,72.

Dosage de l'azote par le procédé de Kjeldhall :

Subst., 0^g,6165 et 0^g,5897 ; N pour 100, 4^g,12 et 4^g,07.

Dosage du potassium :

Subst., 0^g,677 et 0^g,656 ; SO⁴K², 0^g,0945 et 0^g,100 ; K pour 100, 6^g,25 et 6,83.

Dosage de l'acide salicylique par formation du rouge de Lautemann :

Subst., 0^g,2217 ; rouge, 0,120 ; acide salicylique pour 100, 21,60.

Les propriétés et les chiffres trouvés à l'analyse des éléments de ce composé lui assignent la formule d'un dicyano mercuro-3.5-salicylate de potassium, formé dans l'action du cyanure de potassium sur le salicylate de *m.m*-dimercurosaliicylate qui constitue

la dissimulation du mercure en le détachant du noyau benzénique. En sursaturant ensuite la solution chaude par l'acide chlorhydrique puis par l'hydrogène sulfuré, il obtient la totalité du mercure à l'état de sulfure qu'il recueille et pèse.

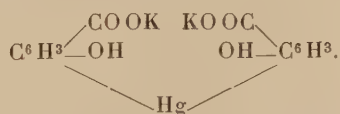
Lajoux dose aussi le mercure par la méthode cyanoargentique de Denigès, appliquée directement au salicylate, méthode qui, d'après ce chimiste, donne un chiffre correspondant très sensiblement à la moitié du mercure de ce sel.

Lajoux a appliqué cette méthode de dosage à quatre échantillons de salicylate de mercure. Sur 0^g,20 de chacun d'eux, il fait réagir 0^g,130 de cyanure (soit 10^{cm³} de solution $\frac{N}{5}$); à la solution obtenue, il ajoute 10^{cm³} d'ammoniaque, 1^{cm³} de solution à $\frac{I}{10}$ d'iodure de potassium, 50^{cm³} d'eau, et dans la liqueur il verse la solution $\frac{N}{10}$ d'azotate d'argent jusqu'à trouble persistant. Le volume de cette solution employée lui permet, toute correction faite, de déterminer le poids de la moitié de mercure du salicylate.

Voici les résultats de Lajoux :

Échantillons.	0,5 de mercure dans 100 parties par	Mercure total correspondant au
	la méthode directe.	dosage direct.
1.....	28,32	56,64
2.....	29,76	59,52
3.....	28,60	57,20
4.....	26,60	53,20

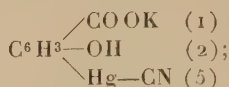
Ainsi, dans les conditions du dosage, c'est-à-dire dans l'action à froid d'une faible quantité de cyanure de potassium (10^{cm³} de solution de cyanure renferment 0^g,13 de ce sel) on ne détache du noyau, d'après Lajoux, que la moitié du mercure. On peut supposer, ajoute-t-il, que le reste réunit les deux molécules d'acide salicylique, en formant le composé :



Il y a là, dit ce chimiste, un sujet de recherches intéressantes.

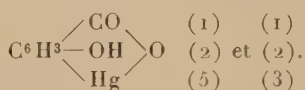
L'hypothèse de Lajoux paraît admise par M. François ⁽¹⁾ qui considère que, dans le salicylate de mercure, la moitié du mercure existe sous une forme dissimulée.

Depuis le travail de Lajoux, différents chimistes ont isolé dans l'action du cyanure de potassium sur le salicylate de mercure deux composés isomères : l'un, peu soluble dans l'eau, est l'isomère



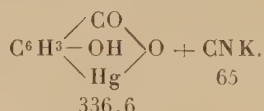
l'autre, très soluble, l'isomère 1.2.3.

Aussi ces savants considèrent le salicylate de mercure comme un mélange à peu près à parties égales des deux isomères



Nous avons nous-même préparé l'isomère 1.2.5.

Le cyanure de potassium s'unit au salicylate molécule à molécule



Cette action nous a conduit à une méthode de dosage volumétrique du mercure de ce sel.

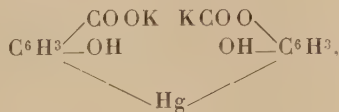
On ajoute à une prise d'essai du salicylate un volume connu employé en excès de solution $\frac{\text{N}}{5}$ de cyanure de potassium équivalent au même volume de solution d'azotate d'argent $\frac{\text{N}}{10}$. On additionne la solution de 40^{cm}³ d'eau, puis de 10^{cm}³ d'ammoniaque et d'un cristal d'iodure et l'on titre l'excès de cyanure avec la solution $\frac{\text{N}}{10}$ d'azotate d'argent. 1^{cm}³ de la solution $\frac{\text{N}}{10}$ de cyanure correspond à 0^g,03366 de salicylate et à 0^g,020066 de mercure.

(1) FRANÇOIS, *Journ. Pharm. Chim.*, (7), t. XXI, 1920, p. 86.

PRISE D'ESSAI. — Origine du produit	CNK N/5 ajouté.	SOLUTION.	NO ² Ag N/10.	KCN N/5 ayant réagi.	KCN N/10 ayant réagi.	TROUVÉ en salicylate.	Pour 100.	Hg p. 100.
0,170 préparé par le procédé Buroni...	cm ³ 2,5	incomplète parfaite	cm ³ 0,8	cm ³ 1,7	cm ³ 3,4	—	—	—
0,170 (id.).....	5		2,5	2,5	5	0,1683	99	59
0,170 (id.).....	4	»	1,5	2,5	5	0,1683	99	59
0,170 procédé Rupp.	5	»	2,7	2,3	4,6	0,1548	91,08	54,29
0,170 Rupp purifié.	5	»	2,5	2,5	5	0,1683	99	59
0,110 » ..	5	»	3,4	1,6	3,2	0,1077	97,91	58,37

L'action d'une faible quantité de cyanure sur le salicylate de mercure ne détache pas, du noyau benzénique, comme l'a indiqué Lajoux, la moitié du mercure de ce sel. Une partie du cyanure s'ajoute au salicylate pour former une ou deux combinaisons isomères, l'excès réagit volume à volume avec la solution $\frac{N}{10}$ de nitrate d'argent. En utilisant le terme de correction de Denigès qui est 0,96 j'ai pu retrouver les volumes de solution $\frac{N}{5}$ et par suite les volumes doubles de la solution $\frac{N}{10}$ de cyanure ayant réagi dans les expériences de Lajoux pour la prise d'essai de 0g,20. Ces chiffres, il est vrai, conduisent à un pourcentage en salicylate, puis en mercure, trop élevé.

Le composé



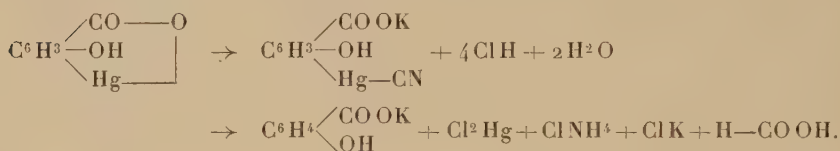
objet d'études intéressantes, ne peut pas exister puisque le cyanure de potassium forme, sinon les deux cyanomercurosalicylates de potassium isomères, tout au moins l'isomère 1.2.5 qui ne pourrait s'unir qu'au salicylate de mercure qui n'aurait pas réagi pour former une combinaison différente de celle de Lajoux.

Nous nous sommes assuré que le cyanomercurosalicylate de potassium $\text{C}^6\text{H}^3(\text{Hg CN})_5(\text{OH})_2(\text{COOK})_1$ soumis à l'action du cyanure dans les conditions des expériences de Lajoux, ne cédait

pas de mercure; on retrouve par la solution d'azotate d'argent $\frac{N}{10}$ tout le cyanure des 10^{cm^3} de solution $\frac{N}{5}$ ajoutés.

L'action d'un excès de cyanure de potassium employé à chaud ne détache pas du noyau benzénique tout le mercure du salicylate, mercure qui est précipité ensuite en milieu fortement chlorhydrique par l'hydrogène sulfuré introduit dans la liqueur bouillante, ainsi que l'indique Lajoux.

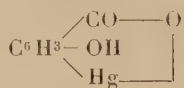
L'acide minéral hydrolyse le ou les cyanomercurosaliçylates de potassium d'abord formés, avec formation, entre autres produits, de bichlorure de mercure qui fournit du sulfure de mercure.



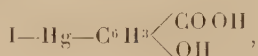
CONCLUSIONS.

Au début de ce travail, nous avons indiqué d'une façon complète et aussi fidèle que possible les recherches faites par un grand nombre de chimistes sur le salicylate de mercure. Cette partie bibliographique sera peut-être de quelque utilité à ceux qui reprendront l'étude de ce composé mercuriel.

Du fait que l'iodure de potassium transforme le salicylate de mercure



en iodomercurosaliolate



on peut supposer que l'iode ioduré agit d'abord par son iode, puisque l'iode du réactif enlève l'atome de mercure de ce sel qui devient un iodosalicylate.

Cette réaction due à Dimroth a été utilisée par cet auteur et d'autres pour fixer la position de l'atome de mercure dans le salicylate de mercure et les dérivés d'addition qu'il donne avec le cyanure de potassium.

D'après Lajoux et Dimroth le salicylate de mercure est un composé défini.

Lajoux le considère comme l'isomère 1.2.4, car l'acide *p*-méthoxybenzoïque, où la position 4 est occupée, ne donne pas, avec l'oxyde jaune de mercure, un composé mercuriel de même nature que le salicylate de mercure, tandis que l'acide *o*-méthoxybenzoïque, où la position para est libre, fournit un composé analogue.

Cette preuve qui n'a pas été retenue par les chimistes nous paraît insuffisante.

Bœdecker et Wunstorf considèrent, comme les autres chimistes, que le salicylate de mercure est un mélange à parties à peu près égales de deux isomères. Ces auteurs ont bien admis un instant la constitution de Lajoux pour un des isomères. Cet isomère donne avec le cyanure de potassium un composé d'addition peu soluble qui, traité par l'iode ioduré, a donné un acide iodosalicylique transformé par fusion alcaline en acide résorcine-carbonique, puis en résorcine.

Il est presque certain que l'acide iodosalicylique obtenu était l'isomère 1.2.5; le diphenol para s'est isomérisé, dans la fusion, en métadiphenol.

Pour Dimroth, le salicylate de mercure est l'isomère 1.2.3, car, sous l'action de l'iode ioduré, il donne l'acide iodo-3-salicylique qui par fusion alcaline fournit l'acide pyrocatechine-carbonique.

Nous croyons, comme les auteurs, que la constitution des acides salicyliques monoiodés qui prennent naissance dans l'action de l'iode ioduré sur le salicylate de mercure permet de fixer la position du mercure dans ce composé et aussi d'établir s'il constitue un composé défini ou un mélange de deux composés définis.

Les résultats de nos expériences faites à ce point de vue sont les suivantes.

Le salicylate de mercure préparé par le procédé de Buroni et traité par l'iode nous a fourni un acide salicylique monoiodé, fusible à 198°. Les propriétés de son éther acétique qui fond à 166°, et celles de son éther-oxyde éthylique fusible à 70-71° identifient sûrement cet acide iodé à l'isomère



Nous avons obtenu aussi dans la réaction l'acide diiodo-3.5-salicylique fusible à 228°, son éther acétique fond à 154-155°; ce composé est formé vraisemblablement aux dépens de l'isomère monoiodé 1.2.5 sous l'influence de l'excès d'iode.

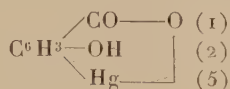
Ces deux dérivés ont été séparés au moyen de leurs sels de aryum de solubilité différente.

Nous n'avons pas pu isoler du mélange de la réaction l'isomère



Nos recherches, à ce sujet, confirment celles de Gadamer qui, dans les produits de l'action de l'iode sur le salicylate de mercure, n'a pu isoler à l'état pur que l'acide iodo-5-salicylique.

Nos expériences montrent que le salicylate de mercure est constitué ou uniquement par l'isomère



ou par un mélange de cet isomère 1.2.5 et de l'isomère 1.2.3; l'acide iodo-3-salicylique issu de ce dernier n'a pas pu être isolé jusqu'ici.

Dans l'action du cyanure de potassium sur le salicylate de mercure de deux origines, l'un préparé par le procédé de Buroni, l'autre par le procédé de Rupp, nous n'avons pu isoler que le sel peu soluble, sous forme de beaux cristaux, anhydres. Il constitue non pas l'isomère



comme le pensent Wunstorf et Bædecker, mais l'isomère 1.2.5, car l'iode ioduré le transforme quantitativement en acide iodo-5-salicylique pur, sans autre purification.

Nous n'avons pas pu isoler des eaux mères l'isomère 1.2.3, sel très soluble, mais nous avons déterminé son existence par les propriétés de la solution.

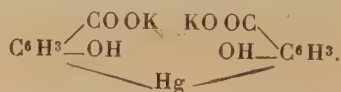
Le cyanomercuro-5-salicylate de potassium facile à obtenir à l'état pur peut servir à préparer l'acide-5-iodosalicylique.

L'action du cyanure de potassium sur le salicylate de mercure de Rupp, qui n'est pas un produit pur, nous a fourni le dicyanomercuro-3.5-salicylate de potassium, constitution qui résulte des propriétés et de l'analyse de ce complexe. L'iode ioduré le transforme en acide diiodo-3.5-salicylique.

En outre, nous avons trouvé que cette action du cyanure de potassium sur le salicylate de mercure pur constituait un mode de dosage volumétrique du mercure du sel, facile à effectuer. On ajoute à une prise d'essai du salicylate un volume connu, employé en excès, d'une solution $\frac{\text{N}}{5}$ de cyanure de potassium; le ou les deux produits d'addition formés aux dépens d'une certaine quantité de cyanure

restent en solution et l'on titre l'excès de cyanure par le nitrate d'argent $\frac{N}{10}$.

Lajoux pensait donner ainsi la moitié seulement du mercure du produit, l'autre moitié formant le complexe



L'existence de ce composé n'est pas possible car la molécule d'acide salicylique privé du mercure ne pourrait s'unir qu'au cyanomercurosaliolate en donnant une combinaison différente.

Nous avons en outre montré que dans le dosage du mercure à l'état de sulfure fait par Lajoux après action du cyanure et de l'acide chlorhydrique à chaud, l'acide chlorhydrique hydrolysait le cyanomercurosaliolate, d'abord formé, en donnant du bichlorure de mercure qui cédait son mercure à l'hydrogène sulfuré.

Le dosage volumétrique du mercure du salicylate figurant à la Pharmacopée allemande de 1910 donne des résultats trop élevés, fait que Gadamer avait déjà constaté.

Le dosage volumétrique inscrit dans l'édition de 1926 nous a fourni des résultats concordant avec ceux que nous avons obtenus par les méthodes pondérales d'une application plus générale, comme la méthode de dosage à la chaux sodée, ou la méthode de M. François.

Nous avons pensé qu'on pourrait titrer volumétriquement l'acide salicylique de ce salicylate par l'iode et un alcali agissant à froid. Ce mode de dosage conduit à des chiffres un peu élevés.

Nous avons appliqué au dosage pondéral de l'acide salicylique du salicylate de mercure, le procédé de dosage de M. Bougault ⁽¹⁾. Dans l'action à chaud d'un excès d'iode ioduré et du carbonate de sodium sur ce sel, l'acide salicylique combiné au mercure se transforme en « rouge de Lautemann » qu'on recueille, lave, sèche et pèse.

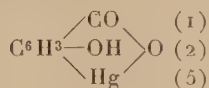
Ce dosage pondéral très exact nous a servi aussi à déterminer l'acide salicylique du cyanomercuro-5-saliolate et du dicyanomercuro-3.5-saliolate.

De nos recherches, il résulte que le salicylate de mercure

⁽¹⁾ BOUGAULT, *Journ. Pharm. Chim.*, t. XXVIII, 1908, p. 150.

préparé par le procédé de Rupp et Gersch à partir de l'acide salicylique, l'oxyde jaune de mercure et l'acide sulfurique, ou du salicylate de sodium et du sulfate mercurique, est un produit difficile à purifier et de composition variable.

Le salicylate de mercure préparé en partant du salicylate de sodium et de l'acétate mercurique, d'après le procédé de Buroni, a une composition constante. C'est un mélange de deux isomères, l'isomère



et l'isomère 1.2.3; nous n'avons toutefois pu identifier que l'isomère 1.2.5 par les dérivés qu'il donne avec l'iode ioduré ou le cyanure de potassium.

Vu, bon à imprimer :

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
J. BOUGAULT.

LE DOYEN DE LA FACULTÉ,
RADAIS.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
S. CHARLÉTY.



PARIS. — IMPRIMERIE GAUTHIER-VILLARS ET C^{ie}.

Quai des Grands-Augustins, 55.

91808-31

PARIS. — IMPRIMERIE GAUTHIER-VILLARS ET C^o,

Quai des Grands-Augustins, 55.

91808-31
